

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
UNIVERSITE LYON-SUD

Année 1978 - N° 149

LES PNEUMOPATHIES ALLERGIQUES MEDICAMENTEUSES.
LA PNEUMOPATHIE AUX SELS D'OR
(à propos d'une observation).

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 26 Avril 1978
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques VANNETZEL

né le 29 Mars 1949

à SAINT-PIERRE-D'IRUBE (Pyrénées-Atlantiques)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554220_0006

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

UNIVERSITE LYON-SUD

Année 1978 - N°

LES PNEUMOPATHIES ALLERGIQUES MEDICAMENTEUSES.

LA PNEUMOPATHIE AUX SELS D'OR

(à propos d'une observation).

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 26 Avril 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques VANNETZEL

né le 29 Mars 1949

à SAINT-PIERRE-D'IRUBE (Pyrénées-Atlantiques)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
UNIVERSITE LYON-2

ANNUAIRE 1974 - 1975

LES PNEUMONITES ALLERGIEUSES MEDICAMENTEUSES
LA PNEUMONITE AUX SELS D'OR
(à propos d'une observation)



THESE

Présentée

à l'Université Claude-Bernard - Lyon

et soutenue publiquement le 20 Juin 1975

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques VANINETZEL

né le 25 Mars 1952

à SAINT-PIERRE-D'OLIVE (Vienne-Autriche)

— UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I —

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. B. ROUSSET
Troisième Vice Président	M. R. LOPEZ
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine : GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
	Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine	M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation	M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques	M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques	M. le Docteur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..	Président du conseil d'UER : M. le Professeur
	R. GUILLET,
	Directeur M. A. MILLON
Mathématiques	M. le Professeur E. COMBET
Physique	M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie	M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature	M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques	M. le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1	M. le Professeur B. POUYET
Institut Universitaire et Technologie n°2	M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire	M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire	M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique	M. le Professeur G. COMPTE-BELLOT.



Examineurs de la thèse :

Président : Monsieur le Professeur M. PERRIN-FAYOLLE

Assesseurs : Monsieur le Professeur E. LEJEUNE
Monsieur le Professeur J. PASQUIER
Monsieur le Professeur agrégé R. LEVRAT

A MON GRAND-PERE,

Avec toute mon affection.

A MES PARENTS,

*En témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde
affection.*

A BERNADETTE, DAMIEN et CORINNE,

Sources de toutes mes joies.

A MES QUATRE FRERES, MA BELLE-SOEUR, MON FILLEUL ET MA NIECE,

A MES BEAUX-PARENTS, BEAUX-FRERES ET BELLES-SOEURS,

A TOUTE MA FAMILLE.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. PERRIN-FAYOLLE,

*Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail.
Au cours d'un semestre passé dans son service nous avons
pu profiter de la rigueur et la qualité de son enseignement
qui nous a été des plus profitables.*

*Nous le remercions pour l'aide qu'il nous a apportée
dans la réalisation de ce travail et sommes heureux de
lui exprimer notre profonde reconnaissance.*

AUX MEMBRES DU JURY,

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. LEJEUNE,

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de nous juger. Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. PASQUIER,

Il a bien voulu accepter de juger ce travail. Qu'il nous soit permis de l'assurer de notre profonde gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR agrégé R. LEVRAT,

Après notre tout premier semestre d'étudiant passé dans son ancien service et dont nous garderons un souvenir marquant, nous avons tenu à ce qu'il soit présent pour nous juger.

Nous le remercions de siéger parmi notre jury ; qu'il trouve dans ce travail l'expression de notre sincère considération.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE LYON,

Professeur J. GILLY,

Professeur J. NORMAND,

Professeur A. NOTTER,

Professeur J. BRUN.

A NOS MAITRES DU C.H. de CHAMBERY,

Docteur R. LANCON,

Docteur A. VEYRAT,

Docteur P. COMBEY,

Docteur B. HOHN,

Docteur J. JEANNERET,

Docteur F. BLEZ,

Docteur J. THOME,

Docteur BOVIER-LAPIERRE,

Docteur P. BARJOUX,

Docteur DEMONTGOLFIER.

A TOUS MES CAMARADES DE FACULTE A LYON,

A TOUS MES CAMARADES DE L'INTERNAT DU CENTRE HOSPITALIER DE CHAMBERY.

S O M M A I R E

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : NOTIONS GENERALES SUR LES PNEUMOPATHIES ALLERGIQUES
MEDICAMENTEUSES

Chapitre I : Le diagnostic de la pneumopathie allergique médicamenteuse

I - Les données de la clinique

- a) L'enquête étiologique
- b) les symptômes observés
- c) l'évolution

II - Les données de la radiologie

- a) dans les formes récentes
- b) dans les formes chroniques

III - Les données de l'exploration fonctionnelle respiratoire

- a) dans les formes récentes
- b) dans les formes chroniques

IV - Les données de l'exploration immunologique

A/ - Les études in vitro

- a) les tests cutanés
- b) les tests de réintroduction

B/ - Les méthodes d'exploration in vitro

- a) exploration des cellules responsables de la réponse
immunitaire
 - 1 - le TTL
 - 2 - le test des rosettes
- b) exploration des substances effectrices de l'hypersensibilité
retardée : le T.I.M.L.
- c) méthodes objectivant les anticorps circulants
 - 1 - tests ne permettant pas la discrimination du
type d'anticorps
 - + test de shelley
 - + agglutination des hématies passivement sensibilisées

2 - mise en évidence des anticorps réagins spécifiques

3 - mise en évidence des anticorps précipitants

d) autres recherches immunologiques

V - Les données histopathologiques

Chapitre II : Etude synthétique des pneumopathies médicamenteuses allergiques ou supposées telles

I - Les pneumopathies médicamenteuses aiguës

1 - La nitrofurantoïne

2 - Les médicaments sulfamidés

a) sulfachrysoindine (PRONTOSIL^R)

b) sulfadiméthoxine (MADRIBON^R)

c) sulfamétopyrazine (KELFIZINE^R)

d) sulphasalazine (SALAZOPYRINE^R)

3 - Le P.A.S.

4 - La Pénicilline

5 - Le niridazole (AMBILHAR^R)

6 - L'hydrochlorothiazide (ESIDREX^R)

7 - Diphénylhydantoïne (DIHYDAN^R) et carbamazépine (TEGRETOL^R)

8 - Imipramine (TOFRANIL^R)

9 - Chlopropamide (DIABINESE^R)

10 - Méphénésine (DECONTRACTYL^R)

11 - Antinéoplasiques

a) améthoptérine (METHOTREXATE^R)

b) procarbazine (NATULAN^R)

II - Pneumopathies médicamenteuses chroniques

1 - Pneumopathies chroniques de la nitrofurantoïne

2 - Autres fibroses pulmonaires médicamenteuses

a) relevant d'une action toxique locale

- busulfan (MISULBAN^R)

- bléomycine

- cyclophosphamide (ENDOXAN)

- ganglioplégiques

b) les fibroses pleuro-pulmonaires du méthylsergide (DESERNIL^R)

III - Les alvéolites allergiques extrinsèques médicamenteuses par inhalation

1 - Post-hypophyse

2 - Chromoglycate disodique (LOMUDAL^R)

Chapitre III - Les mécanismes physiopathologiques des pneumopathies allergiques médicamenteuses

DEUXIEME PARTIE : LA PNEUMOPATHIE AUX SELS D'OR

Chapitre I - L'observation

Chapitre II - Revue de la littérature des accidents pulmonaires de la chrysothérapie

Chapitre III - Etude synthétique et problème diagnostique de la pneumopathie aux sels d'or

I - Position du problème

- 1 - Le "poumon thumatoïde"
- 2 - Les accidents pulmonaires de la chrysothérapie
- 3 - Dans notre observation

II - L'allergie aux sels d'or

- 1 - Données générales
- 2 - Les effets secondaires de la chrysothérapie et leur explication pathogénique
 - a) sur le plan général
 - description des accidents
 - le mécanisme des accidents
 - b) sur le plan pulmonaire

III - Les déductions thérapeutiques

- 1 - Prévention des accidents
- 2 - Traitement des accidents

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

- I N T R O D U C T I O N -

La pathologie iatrogène occupe une place en pathologie dont l'importance ne cesse de s'accroître chaque jour avec la multiplicité des thérapeutiques mises en route. L'administration de médicaments est devenue actuellement une banalité et à côté de l'effet curatif de ces thérapeutiques on doit souligner la fréquence d'effets secondaires.

Les conséquences nocives de certains médicaments, bien qu'elles ne représentent qu'une partie peu importante de la pathologie bronchopulmonaire, méritent cependant à être reconnues.

C'est à propos d'une observation rare d'une pneumopathie aux sels d'or dont la preuve d'une origine immunoallergique a pu être fournie qu'il nous a paru intéressant d'une part d'étudier le vaste problème des pneumopathies allergiques médicamenteuses et d'autre part de décrire un accident pulmonaire iatrogène peu connu, la pneumopathie aux sels d'or.

P R E M I E R E P A R T I E

N O T I O N S G E N E R A L E S S U R L E S P N E U M O P A T H I E S

A L L E R G I Q U E S M E D I C A M E N T E U S E S

Les pneumopathies immuno-allergiques médicamenteuses représentent un chapitre nouveau dans la pathologie pulmonaire s'intégrant dans un concept nosologique de constitution récente celui des "alvéolites allergiques extrinsèques". Cette appellation traduite à partir de la littérature anglo-saxonne ("Extrinsic allergic alveolitis") est parfois remplacée par celle de "pneumopathie par hypersensibilité", de "granulomatose pulmonaire exogène". (2)

Pour les anatomopathologistes la notion d'alvéolite ne présente aucune spécificité, mais les documents recueillis par biopsie pulmonaire dans ces maladies permet de retrouver une atteinte alvéolaire. Cette dernière, si elle peut être associée à des lésions bronchitiques ou interstitielles, semble néanmoins préférentielle et se traduit par un profil assez particulier lors de l'exploration fonctionnelle respiratoire.

Jusqu'à ces dernières années, l'intervention de processus allergiques n'était invoquée par les pneumophtisiologistes qu'à propos de l'asthme, de la tuberculose ou de quelques autres maladies. Il apparaît aujourd'hui que toute cette série des alvéolites allergiques extrinsèques impliquent, dans leur genèse, des mécanismes immunologiques se situant à mi-distance entre l'hypersensibilité immédiate de l'asthme et l'hypersensibilité retardée tuberculinique. C'est le mérite de PEPYS (97) d'avoir assimilé ce type de sensibilisation au modèle expérimental décrit en 1903 par ARTHUS (11). Par ailleurs également l'intervention d'un phénomène d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire est retenue par la plupart des auteurs actuellement.

L'étude des pneumopathies allergiques médicamenteuses impose une triple limitation (3 - 4 - 6) :

- nous n'étudierons que les réactions pulmonaires d'origine médicamenteuse excluant ainsi tous les syndromes liés à des nuisances d'autre nature (pneumoco-nioses, réactions broncho-pulmonaires aux gaz irritants, intoxications diverses à porte d'entrée pulmonaire telles que par l'oxyde de carbone, les vapeurs de mercure etc ...). Cette pathologie iatrogène prend une part grandissante en clinique puisque, selon AKOUN, on estime à 3 ou 5 % de toutes les admissions en service hospitalier la proportion des hospitalisations qu'elle entraîne, l'appareil pleuro-pulmonaire participant largement à cette pathologie iatrogène.

- de plus il ne sera retenu que les réactions respiratoires aux médicaments où un processus immuno-allergique est certain ou est supposé intervenir. Ceci éliminera donc tous les autres accidents de la thérapeutique tels que les

complications thrombo-emboliques des contraceptifs, les suppurations pulmonaires favorisées par les corticoïdes, les surinfections au cours des traitements immuno-suppresseurs, les lésions pulmonaires de l'oxygène pur sous-pression, les poumons radiothérapiques, etc ...

- enfin nous nous limiterons aux réactions immuno-allergiques d'origine médicamenteuse localisées au parenchyme pulmonaire proprement dit. Ainsi toutes les réactions broncho-spasmodiques de type asthmatique ou des voies respiratoires supérieures d'origine médicamenteuse sortent donc du cadre de notre étude.

Dans un premier temps nous décrirons les différents éléments caractérisant du point de vue clinique, immunologique et histopathologique ce type de pneumopathies médicamenteuses, puis à partir d'une courte revue de la littérature, nous tenterons d'analyser les principales manifestations entraînées par les divers médicaments induisant une pneumopathie allergique ou supposée telle.

C H A P I T R E I

LE DIAGNOSTIC DE LA PNEUMOPATHIE ALLERGIQUE MEDICAMENTEUSE

Le diagnostic va reposer sur la réunion de cinq groupes d'éléments d'ordre clinique, radiologique, fonctionnel, biologique et histopathologique. Il est rare que tous ces critères soient présents, mais la constatation des plus significatifs d'entre eux, autorise souvent à poser le diagnostic de pneumopathie par hypersensibilité (G. AKOUN : 2 - 6).

I - LES DONNEES DE LA CLINIQUE

a) Seule, bien souvent, une enquête extrêmement minutieuse permet de rapporter à une prise médicamenteuse au long cours les manifestations observées. Il s'agit très souvent de traitements d'entretien qui durent déjà depuis plusieurs semaines voire plusieurs mois ou années avant que les premiers symptômes n'apparaissent. Il faut noter d'emblée que ces derniers n'ont aucun rapport avec la quantité administrée.

b) Les symptômes observés.

- habituellement il s'agit de symptômes aigus d'apparition relativement brutale, deux à dix heures après la prise médicamenteuse. On est alors en présence d'un tableau de broncho-pneumopathie fébrile marquée par l'apparition brutale de signes généraux intenses avec fièvre élevée, frissons, céphalées, anorexie, douleurs thoraciques parfois. Les signes fonctionnels comportent une toux pénible, parfois coqueluchoïde et une dyspnée importante et habituellement permanente. L'expectoration est quant à elle peu abondante. Dans certaines observations il est signalé l'association aux signes précédents de manifestations patentes d'allergie immédiate et notamment d'éruptions cutanées prurigineuses.

L'examen clinique du thorax permet assez souvent d'entendre la présence de râles crépitants diffus ou localisés mais il est possible de percevoir également des râles bronchiques ronflants ou sibilants.

- moins fréquemment la symptomatologie évolue sur un mode subaigu. Le début est alors progressif et se traduit par une dyspnée d'effort d'abord intermittente et par une toux non productive.

De toute façon, quel que soit le mode de début, l'évolution ne va durer que quelques jours, et dans tous les cas la suppression de l'agent pathogène soupçonné va faire le plus souvent disparaître tous les signes enregistrés. Cependant, de nouvelles poussées pourront survenir lors d'une nouvelle prise du produit.

- enfin, si le temps d'administration du produit a été très long, on a alors affaire à un tableau de fibrose interstitielle diffuse qui tantôt est constaté d'emblée sous forme d'une insuffisance respiratoire à marche plus ou moins longue, tantôt survient après une phase de durée variable de manifestations aiguës ou subaiguës itératives et identiques à celles décrites plus haut. Il est bien évident que cela représente le danger majeur, d'autant plus que cet état est alors irréversible.

c) L'évolution générale de la maladie est fonction de l'ancienneté des lésions et par conséquent de la longueur de l'exposition au médicament responsable.

- dans les formes récentes l'évolution se fait spontanément vers la guérison à condition que le malade soit soustrait au produit sensibilisant. La prescription dans certains cas de corticoïdes peut accélérer l'évolution favorable, mais on sait que malgré une condition clinique satisfaisante et une image radiologique normale, des altérations de la diffusion des gaz peuvent persister pendant de longs mois.

- au contraire, dans les formes tardives la gravité de la maladie tient à l'installation progressive d'une insuffisance respiratoire sévère. Ajoutons que la fibrose interstitielle diffuse est considérée comme un stade évolutif quasi inéluctable si le contact avec l'antigène a duré trop longtemps ou si les corticoïdes sont administrés trop tard. A cet égard on peut d'ailleurs se demander dans quelle mesure un contingent plus ou moins grand de "fibroses pulmonaires idiopathiques" n'est pas la conséquence d'alvéolites allergiques antérieurement passées inaperçues ou méconnues.

II - LES DONNEES DE LA RADIOLOGIE

Les images radiologiques apparaissent assez polymorphes.

a) Dans les formes récentes :

- l'image la plus typique est celle d'une miliaire ou plutôt d'une image réticulo-nodulaire très fine, régulièrement répartie sur les deux champs pulmonaires et quelquefois à la limite de la visibilité (d'où l'intérêt selon MOLINA (86) d'utiliser des radiographies peu pénétrées et des agrandissements directs).

- cependant tous les aspects radiologiques peuvent être rencontrés :

infiltrats d'allure pneumonique, aspects d'oedème pulmonaire, réactions pleurales uni ou bilatérales ou plus exceptionnellement des adénopathies interbronchiques médiastinales.

Ces anomalies radiologiques disparaissent régulièrement en quinze jours à un mois après la cessation du contact avec le médicament mais réapparaissent lors des tests de provocation ou lors d'une nouvelle exposition allergisante.

Enfin, il semble que la restitution ad integrum des images radiologiques soit très accélérée et réduite à quelques jours grâce à une petite corticothérapie.

b) Dans les formes chroniques :

- les images sont celles d'une fibrose pariéto-alvéolaire avec épaissement de la trame, rétraction thoracique et surélévation du diaphragme. Parfois il existe des aspects finement réticulés et aréolaires en rayon de miel.

III - LES DONNEES DE L'EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE

Les renseignements fournis par l'exploration fonctionnelle respiratoire, bien que non spécifiques, sont souvent évocateurs.

a) Dans les formes récentes :

- l'étude spirométrique montre en général la présence d'un trouble ventilatoire restrictif caractérisé par une diminution de la capacité vitale (C.V.) aux dépens du volume de réserve inspiratoire. Par contre, on observe assez rarement un syndrome obstructif.

- la gazométrie artérielle révèle une hypoxie de repos avec désaturation tandis que la capnie et le pH sont normaux.

- c'est la capacité de diffusion de l'oxyde de carbone (CO) qui constitue un élément très important du diagnostic car elle est presque constamment diminuée, traduisant ainsi le trouble de diffusion alvéolaire. Cette mesure doit être systématiquement demandée lorsque l'on soupçonne une alvéolite allergique extrinsèque.

Les anomalies observées au cours de cette investigation persistent très longtemps après le retour à la normale de la condition clinique et des images radiologiques, la normalisation complète des chiffres de diffusion n'étant parfois obtenue qu'après un délai d'un à deux ans.

b) Dans les formes chroniques :

- les troubles que nous venons de décrire sont toujours présents mais sont irréversibles. Ils s'accompagnent alors d'une restriction du lit capillaire pulmonaire comme le confirment les constatations scintigraphiques.

IV - LES DONNEES DE L'EXPLORATION IMMUNOLOGIQUE

En dehors de l'exploration immunologique, les données de la biologie sont décevantes : la vitesse de sédimentation est banalement augmentée ; les formules et numérations sanguines montrent parfois une leucocytose modérée avec petite éosinophilie. L'examen des crachats ne montre pas de B.K. Une négativité souvent secondaire des réactions tuberculiniques peut se voir.

En fait c'est à l'immunologie qu'il appartient de faire le diagnostic étiologique de la pneumopathie.

A - Les études in vivo : les tests de provocation

a) Les tests cutanés

L'introduction de l'antigène au niveau de la peau du sujet à explorer provoque, si le sujet est sensibilisé et donc porteur de l'anticorps correspondant, un conflit antigène (Allergène) - anticorps qui se manifeste par des réactions cutanées caractéristiques. Trois types de réactions peuvent ainsi apparaître :

- . Une réaction immédiate rappelant la papule urticarienne et qui correspond à une allergie humorale. Elle débute après une à deux minutes, atteint son maximum en vingt ou trente minutes et régresse en une à deux heures.

- . Une réaction semi-retardée apparaissant quatre à six heures après l'injection de l'allergène, atteint son maximum à la dixième heure et dure 24 à 36 heures. Elle consiste surtout en un oedème plus ou moins étendu qui infiltre la peau.

- . Une réaction retardée qui apparaît en 24 à 48 heures après le test et persiste plusieurs jours; la positivité est affirmée par la présence d'une induration.

Ces tests cutanés sont décevants en allergie médicamenteuse du fait de leur inconstance et parfois de leur danger.

On doit cependant retenir le test à la PENICILLOYL-POLYLYSINE (P.P.L.) pour le diagnostic de l'allergie à la pénicilline, ce test apparaissant plus fidèle et moins dangereux. Il serait positif dans 60 à 80 % des allergies à la pénicilline et entraînerait des réactions immédiates semi-retardées ou même retardées.

Mais en dehors de ce cas, les tests cutanés n'étant pas dépourvus de nocivité, on préfère pratiquer des tests in vitro évidemment sans danger.

b) Tests de réintroduction du médicament

Lorsqu'il n'est pas possible de solubiliser l'antigène on peut réaliser avec prudence de véritables tests de provocation afin de reproduire les symptômes de la maladie. Ainsi la reprise du médicament supposé responsable et administré

per os entraîne, si l'épreuve est positive, la réapparition de tous les troubles cliniques et radiologiques.

B - Les méthodes d'exploration in vitro

Ces méthodes sont beaucoup plus anodines et intéressantes car elles permettent en fonction des techniques utilisées de caractériser les hypersensibilités médicamenteuses.

Ces tests in vitro peuvent en effet se situer à trois niveaux :

- au niveau de la cellule responsable de la réponse immunitaire (T.T.L., test de formation des rosettes).

- au niveau des substances effectrices de l'hypersensibilité retardée (T.I.M.L.).

- au niveau des anticorps circulants.

a) Les méthodes explorant les cellules responsables de la réponse immunitaire

Deux techniques permettent cette exploration.

1 - Le test de transformation lymphoblastique (T.T.L.)

Sous l'influence de stimulants spécifiques (antigènes médicamenteux ou haptènes) ou de stimulants non spécifiques appelés mitogènes (phytohémagglutinine concanavaline, sérum anti-lymphocytaire ...) le petit lymphocyte du sang peut se transformer en une grande cellule blastique de 20 à 30 microns (ainsi avec la phytohémagglutinine ou P.H.A., le pourcentage de cellules transformées est de 60 à 80 %, ce qui permet de tester le "potentiel immunitaire" de l'individu).

Cette activité biologique peut être mesurée par méthode optique (simple comptage) ou par méthode isotopique après incorporation de thymidine tritiée (méthode donnant de meilleurs résultats car elle est beaucoup plus fine et plus objective). Ainsi avec la méthode optique, le test est positif si plus de 4 % des cellules ont subi une transformation blastique ; avec la méthode isotopique lorsque le rapport de l'activité des cultures en présence de l'antigène et celle des cultures témoins est égal ou supérieur à deux pour l'antigène, à trente pour la phytohémagglutinine.

Ce test concerne les deux populations de lymphocytes B et T. Il est donc indiqué dans toute réaction allergique, qu'il s'agisse d'une allergie humorale ou cellulaire.

Un T.T.L. positif est considéré comme formel. Cependant il existe des faux négatifs (5 % des cas).

Ce test représenté donc actuellement un des tests les plus fidèles dans la détection de l'allergie médicamenteuse selon HALPERN (56). Il est enfin à noter qu'il doit être réalisé en dehors de tout traitement corticoïde.

2 - Le test des rosettes ou test d'immuno-cyto-adhérence.

Proposé en 1967 par CRUCHAUD et FREI (23) ce test consiste à mettre en évidence la présence d'anticorps à la surface des cellules lymphoïdes. On utilise des lymphocytes du sujet allergique et des hématies de mouton sensibilisées à l'antigène médicamenteux. Si le sujet est sensible à l'antigène et donc porteur d'anticorps dans son sérum, il se produit une agglutination en rosette autour des hématies.

Ce test est considéré comme positif lorsque cinq à quinze rosettes sont formées pour 1000 lymphocytes, alors que le témoin n'en forme que 1 à 1,5 pour 1000.

L'intérêt de ce test réside dans sa grande sensibilité et dans son application possible dans les allergies immédiates et retardées. (R. WOLFROMM 138).

b) Méthode explorant les substances effectrices de l'hypersensibilité retardée

C'est le test d'inhibition de la migration des leucocytes du sang périphérique (T.I.M.L.).

Lorsque les macrophages d'un exsudat péritonéal ou alvéolaire sont placés dans un tube capillaire puis mis en culture en présence de l'antigène, la migration cellulaire est considérablement inhibée. Cette inhibition de la migration des macrophages résulte de l'action d'un facteur libéré par les lymphocytes accompagnant les macrophages : il s'agit du M.I.F. (facteur d'inhibition de la migration).

Etant donné les difficultés de culture des macrophages, le test de migration des macrophages (T.M.M.) a été simplifié et remplacé par le test d'inhibition de la migration des leucocytes (T.I.M.L.) qui utilise les leucocytes du sang périphérique (BENDIYEN G. et SØBORG M. 15 ; MULLER-BERAT C.N. et MOULIAS R. 91).

Le T.I.M.L. ou T.M.L. est exprimé par un index de migration par rapport au témoin. Pour que le test soit positif il faut que cet index soit inférieur à 0,70 soit qu'il y ait plus de 80 % d'inhibition de la migration par rapport au témoin.

Il s'agit d'une méthode d'étude de l'hypersensibilité retardée ou du type IV de la classification de GELL et COOMBS.

Enfin ce test doit être réalisé à distance d'un traitement corticoïde (arrêt depuis au moins un mois).

c) Méthodes objectivant les anticorps circulants

Les techniques en sont variées. Elles doivent permettre de surmonter un certain nombre de problèmes inhérents à la nature particulière des anticorps impliqués dans les réactions allergiques. En effet ces anticorps peuvent être de trois types :

- les réagines caractéristiques des maladies atopiques (hypersensibilité de type I). Ce sont des anticorps appartenant aux Immunoglobulines E. Leur taux sérique normal est faible, en moyenne inférieur à 200 ± 50 U.I./ml.

- les anticorps anaphylactisants non réagiques différents des premiers par leur pouvoir de fixation tissulaire. Ils appartiennent au groupe des immunoglobulines G et sont précipitants.

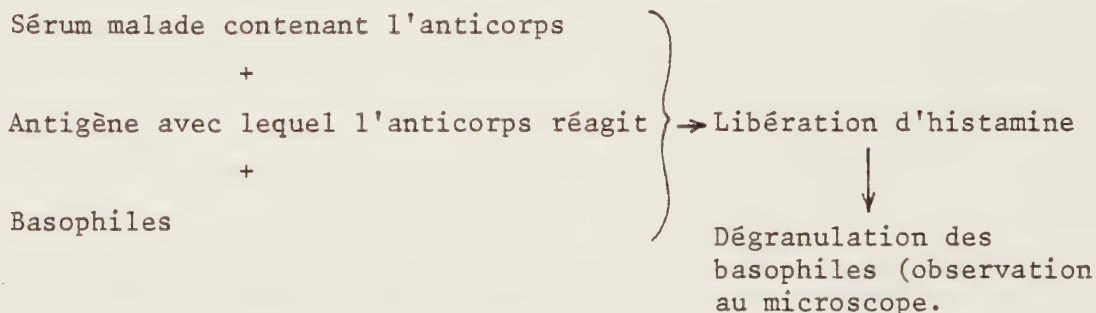
- les précipitines impliquées dans le déterminisme des réactions type phénomène d'arthus (hypersensibilité de type III) ; ils sont précipitants, fixent le complément et appartiennent en général au groupe des immunoglobulines G.

1 - Les tests ne permettant pas la discrimination du type d'anticorps

+ Le test de Shelley ou test de dégranulation des basophiles :

Nous citerons rapidement ce test car il est de réalisation et d'interprétation délicates étant donné la fragilité du basophile qui peut dégranuler sous l'influence de facteurs non spécifiques. Depuis l'introduction du T.T.L., le test de Shelley a beaucoup perdu de l'intérêt suscité lors de sa description en 1961.

Sous l'influence de la réaction Antigène-anticorps, il se produit une libération d'histamine se traduisant par la dégranulation des polynucléaires basophiles. Ce test est positif lorsqu'il y a une différence de 30 % de basophiles dégranulés entre le témoin et la réaction.



+ L'agglutination des hématies passivement sensibilisées.

Des globules rouges servent de support à l'antigène médicamenteux qui est fixé ou simplement absorbé à leur surface. Ces globules rouges sont mis en présence du sérum à tester. Si celui-ci contient des anticorps vis à vis de l'antigène, il se produit alors une agglutination visible.

L'intérêt de cette méthode réside essentiellement dans la simplicité de sa réalisation. Elle peut constituer le premier temps de l'enquête chez un sujet suspect d'allergie à la pénicilline par exemple. Cependant la réaction peut être positive chez des sujets recevant de la pénicilline mais n'ayant pas de manifestation allergique.

2 - La mise en évidence des anticorps réaginique spécifiques.

Des techniques modernes permettant le dosage des IgE ont été mises au point depuis les travaux d'ISHIZAKA (63).

Pour mémoire nous citerons :

+ Le radio-allergo-sorbant-test (R.A.S.T.) permettant le dosage des IgE spécifiques (le R.I.S.T. ou radio-immuno-sorbant test dosant les IgE totales, n'apportant que peu d'intérêt pour le diagnostic étiologique des hypersensibilités médicamenteuses).

+ Le test d'hémagglutination indirecte ou Red cell linked antigen antiglobulin reaction (R.C.L.A.A.R.).

+ La radio-immuno-diffusion.

+ La mesure du pouvoir de combinaison avec l'allergène radio-actif.

3 - La mise en évidence des anticorps précipitants.

Leur recherche, bien connue dans les bronchopneumopathies à précipitines dont le type est représenté par le "Poumon de fermier" repose sur trois techniques de précipitation en gélose :

+ La double diffusion d'OUCHTERLONY (94).

+ L'immunoélectrophorèse de GRABAR (52) modifiée par SCHEIDEGGER (116).

+ L'immunoélectrophorèse bidimensionnelle de LAUREL C.B. (72).

Ces trois techniques ont pour principe de faire migrer dans un milieu gélosé l'antigène et l'anticorps (contenus dans le sérum). Des arcs de précipitation apparaissent quand le sujet est porteur d'anticorps spécifiques de l'antigène.

d) Autres recherches immunologiques

Nous citerons enfin :

- la recherche et le dosage du complément (par diffusion radiale, hémolyse des érythrocytes ...) ce qui peut prouver ainsi son intervention dans les processus allergiques.

- l'immunofluorescence enfin permettant de rechercher dans les tissus pulmonaires prélevés par biopsie des dépôts d'anticorps ou de complément.

Ainsi dans les pneumopathies médicamenteuses toutes ces techniques peuvent être employées. Lorsque la nature du produit le permet comme dans le cas des alvéolites de la post-hypophyse on peut rechercher et découvrir des précipitines spécifiques dans le sérum du patient. Les tests cutanés allergologiques sont en général négatifs. Il sera néanmoins toujours indiqué de tenter de rechercher la positivité d'investigations immunologiques comme le test de dégranulation des basophiles en présence du médicament, le T.T.L., le test des rosettes et le T.I.M.L.

V - LES DONNEES HISTOPATHOLOGIQUES

Les documents servant de base à une étude histopathologique des pneumopathies allergiques médicamenteuses sont assez peu nombreux ; en effet, l'affection étant habituellement résolutive spontanément après la soustraction de l'exposition allergisante, il est rare que l'on pratique chez ces patients une biopsie pulmonaire.

L'étude histologique peut donc montrer dans les formes récentes des aspects d'une granulomateuse pulmonaire interstitielle diffuse pseudo-tuberculoïde : le nodule granulomateux est souvent centré par une cellule géante entourée par des leucocytes mononucléées et par une couronne fibroblastique. Il s'y associe des lésions interstitielles par suite de l'hyperplasie des fibres collagènes et de la prolifération de cellules lymphocytaires. Il n'est pas rare que des réactions inflammatoires soient bien visibles au niveau des bronchioles où l'on peut observer une congestion vasculaire et des infiltrats lympho-plasmocytaires. Il est à noter que les lésions vasculaires elles-mêmes sont relativement rares.

A côté de cet aspect très évocateur mais non spécifique et qui est rare, on peut noter la présence de foyers disséminés de pneumonie interstitielle.

Dans les formes chroniques les aspects enregistrés sont ceux d'une fibrose interstitielle diffuse sans aucun caractère de spécificité.

C H A P I T R E II

ETUDE SYNTHETIQUE DES PNEUMOPATHIES ALLERGIQUES MEDICAMENTEUSES OU SUPPOSEES TELLES

Le nombre des médicaments susceptibles d'entraîner des réactions pulmonaires allergiques va sans cesse en croissant. Ce sujet de plus en plus vaste a été étudié par divers auteurs (G. AKOUN, 3 - 4 - 6, ROSENOW E.C. 110, U. MULLER 90).

Nous classerons les pneumopathies allergiques médicamenteuses de la façon suivante :

- les pneumopathies médicamenteuses aiguës caractérisées par des infiltrations alvéolaires ou interstitielles accompagnées de dyspnée et de fièvre et dont le médicament le plus fréquent en cause est la nitrofurantoïne. Parfois elle réalisent un véritable syndrome de Loeffler avec infiltrations fugaces, souvent migrantes associées à une éosinophilie sanguine.

- les pneumopathies médicamenteuses chroniques réalisant une fibrose pulmonaire se voyant après administration au long cours de nitrofurantoïne mais aussi de certains autres documents.

- enfin les alvéolites allergiques extrinsèques médicamenteuses survenant lors d'inhalation de médicaments dont le chef de file est la poudre de post-hypophyse. Il s'agit alors dans ce cas de pneumopathies très semblables à celle du poumon de fermier.

I - LES PNEUMOPATHIES MEDICAMENTEUSES AIGUES

Cette réaction, qui peut faire penser à un oedème pulmonaire ou à une embolie pulmonaire, a été décrite durant les traitements avec divers médicaments. Elle est le plus souvent observée avec la nitrofurantoïne mais la liste des produits en cause s'agrandit de jour en jour.

1/ - Les alvéolites de la nitrofurantoïne.

Depuis les premières observations d'ISRAEL H.L. et DIAMOND P. (64) et de LUBBERS P. () plus de 250 cas ont été publiés (HAILEY et GLASCOCK : 55, MULLER : 89).

Deux travaux récents suggèrent que ce syndrome assez fréquent est souvent méconnu : dans une étude prospective, le "Drug Monitoring Group de Bastone" a observé deux cas sur 757 traitements à la nitrofurantoïne et le "Swedish Adverse Drug Reaction Committee" a même rapporté 150 cas pendant une période de sept ans (STANBERG I., WENGLE B. et FAGRELL B. : 125).

Ce syndrome commence brusquement, une à trois semaines après le début du traitement avec une latence de deux à dix heures suivant la dernière prise médicamenteuse.

D'après MULLER U. et Coll. (89) à propos de 40 cas, les syndromes les plus constants sont représentés par la dyspnée (95 % des cas) et la fièvre (90 % des cas). Une toux généralement sèche est présente dans deux tiers des cas. La prédominance de douleurs thoraciques peuvent parfois faire penser à un infarctus du myocarde ou à une embolie pulmonaire. En d'autres cas, des vomissements (34 %) et des douleurs épigastriques suggèrent une affection abdominale.

L'examen physique relève des râles humides à petites bulles dans la plupart des cas (73 %), rarement un sifflement respiratoire (16 %) et quelquefois des signes d'épanchement pleural.

La radiographie thoracique objective la présence d'infiltrats alvéolaires ou interstitiels dans 73 % des cas et dans un tiers des cas des épanchements baso-angulaires.

Le laboratoire montre souvent au niveau du sang périphérique une leucocytose supérieure à 9000/mm³ avec éosinophilie supérieure à 400/mm³, celle-ci se développant parfois seulement après un à trois jours (au moment où les symptômes cliniques ont presque disparu).

L'examen de la fonction pulmonaire pendant la phase aiguë (PINERUA R.F. et HARTNETT B.J.S. : 99) révèle une diminution prononcée de la capacité vitale et du transfert du monoxyde de carbone (DLCO) indiquant une affection parenchymateuse avec bloc alvéolo-capillaire.

Au vue de l'évolution rapide de cette réaction, on comprend bien qu'aucune biopsie n'a jamais été effectuée jusqu'à présent, car après l'arrêt de la

médication responsable, les symptômes disparaissent en quelques jours.

La nature allergique des réactions aiguës à la nitrofurantoïne est suggérée par plusieurs observations :

- . des réexposition avec le médicament sont régulièrement suivies d'une nouvelle réaction avec fièvre et dyspnée (ISRAEL et Coll : 64 ; LUBBERS : 80).

- . une éosinophilie sanguine est présente dans la majorité des cas et chez environ un quart des patients un exanthème cutané peut être observé.

- . le test de transformation lymphoblastique en présence de nitrofurantoïne a été trouvé positif (GOLDSTEIN R.A. et HANICK B.W. : 51 ; PEARSALL H.R. et Coll. : 96 ; TOSSI B. : 129), alors que des anticorps sériques n'ont pas pu être trouvés jusqu'à présent.

- Dans un cas (ROCKLIN R.E. et DAVID S.R. : 105) le M.I.F. (Migration Inhibiting Factor) a été découvert dans le surnageant des lymphocytes d'un patient stimulé par le médicament.

Toutes ces observations sont donc en faveur d'une allergie dont le type semble être une hypersensibilité de type IV ou III.

On retiendra également la possibilité de réaction pulmonaire du même type avec un produit dérivé des nitrofuranes utilisé comme antiseptique : la Furazolidone ou Furoxone. Deux observations ont en effet été décrites en 1972 par CORTEZ L. et col. (22) et en 1973 par COLLINS J.V. et THOMAS A.L. (21).

Si les accidents dus à la nitrofurantoïne semblent recenser le plus grand nombre de cas, on a rapporté des accidents analogues avec différents produits antimicrobiens.

A ce titre et dans ce groupe de médicaments, certains produits sulfamidés peuvent provoquer des pneumopathies médicamenteuses aiguës.

2/ - Les alvéolites des médicaments sulfamidés

a) En 1941, ELLIS R.V. et Mc KINLAY C.A. (35) rapportèrent un cas d'infiltrat pulmonaire avec éosinophilie sanguine élevée et fièvre survenu quinze jours après le début d'un traitement par la sulfachrysoindine ou PRONTOSIL^R. Dix jours après l'arrêt du traitement, les signes cliniques et radiologiques s'amandèrent. Des tests cutanés ont été négatifs, mais par contre un test de provocation a été positif.

b) En 1967, FRIGENBERG D.S. et Coll. (43) décrivent à propos d'un traitement par la sulfadiméthoxine (MADRIBON^R) un cas d'infiltrats pulmonaires

bilatéraux avec éosinophilie. Une biopsie pulmonaire alors pratiquée retrouva un exsudat alvéolaire avec histiocytes et éosinophiles associé à une infiltration mononucléaire périvasculaire et un oedème interstitiel.

Quatre semaines après l'arrêt du traitement un test de provocation montra une augmentation du taux d'éosinophiles dans le sang périphérique pour une dose de 0,5 mg par jour et pour une dose de 1 mg/jour la réapparition des infiltrats pulmonaires bilatéraux.

c) Quelques années après, en 1969, GASCARD, BOUTIN et Coll. (47) rapportèrent à leur tour une observation d'un infiltrat pulmonaire labile chez un malade au terrain atopique ayant reçu 5 g de sulfamétopyrazine (KELFISINE^R). Une fièvre élevée, un asthme et une éosinophilie importante (29 %) accompagnaient cet infiltrat siégeant dans le lobe supérieur droit. Le malade fut rapidement guéri par un traitement corticoïde. Il n'a pas été pratiqué ni de T.T.L. ni de test de Shelley ni de test cutané, les auteurs n'ayant pu disposer d'une préparation soluble de sulfamide.

d) Un sulfamide intestinal, la sulphasalazine (SALAZOPYRINE^R) a été également mis en cause par JONES G.R. et MALONE D.N.S. (68) en 1972. Des réactions d'intolérance avaient déjà été décrites telles des nausées et vomissements, des céphalées, des éruptions cutanées, des arthralgies, de la température et même des manifestations hématologiques.

JONES et Coll. rapportent un cas de manifestations pulmonaires survenues deux mois après l'instauration d'un traitement par ce sulfamide pour une colite ulcéreuse.

Les principaux symptômes étaient caractérisés par une toux productive, une expectoration muqueuse et une dyspnée d'effort avec douleurs thoraciques. La radiographie pulmonaire objectivait des opacités au niveau des deux poumons. La malade était fébrile et dans le sang périphérique on relevait une éosinophilie à 570 éléments/mm³.

A l'arrêt du traitement la température décrocha, la toux disparut en même temps que les images pulmonaires régressèrent. Une étude des fonctions respiratoires objectiva une diminution nette de la DLCO.

Un test de provocation avec exploration fonctionnelle respiratoire s'est révélé positif se traduisant par la réapparition de l'éosinophilie (696 puis 1090 éléments/mm³) de la dyspnée et effondrement du facteur de transfert (DLCO à 16 ml/mm/mmHg). Par ailleurs, il était noté un discret syndrome obstructif (Tiffeneau à 66 %).

3/ - Les alvéolites du PAS

L'action toxique de l'acide para-amino-salicylique a fait l'objet de nombreuses publications du temps où il était largement utilisé dans le traitement de la tuberculose. D'après WARRING F.C. (135) les réactions de sensibilisation au P.A.S. se voient dans 4 % des cas et sont essentiellement localisées au tractus gastro-intestinal (nausées, vomissements, diarrhée, syndromes abdominaux...).

On ne retrouve dans la littérature que moins d'une dizaine de cas où l'atteinte pulmonaire est prédominante : MORANDI L. (86) ; WARRING F.C. (135) ; CUTHBERT R.J. (25) ; TUCHMAN H. (130) ; ATWELL R.J. (12) ; PAINE D. (95) ; FRIEMAN E. (44).

Il s'agit chaque fois d'infiltrats pulmonaires transitoires avec éosinophilie sanguine abondante, toux irritative, température. Ce tableau survient 7 à 27 jours après le début du traitement et régresse à l'arrêt du P.A.S. Un test de réintroduction a souvent été pratiqué et a entraîné chaque fois la réapparition de la toux et des signes pulmonaires radiologiques. Cependant aucune étude immunologique n'a été relatée dans la littérature.

4/ - Les alvéolites de la pénicilline

L'atteinte alvéolaire est exceptionnelle au cours de l'allergie à la pénicilline. En effet, bien qu'il s'agisse d'un antibiotique très allergisant on ne retient qu'un nombre restreint de publications dans le cadre des pneumopathies médicamenteuses.

La pénicilline a été incriminée pour la première fois en 1949 par FALK et NEWCOMER (38) qui rapportent deux cas d'infiltrats pulmonaires précédés de fièvre, urticaire et prurit chez des malades traités depuis une semaine par de la pénicilline en solution huileuse pour une syphilis secondaire. D'autres publications d'infiltrats pulmonaires à éosinophiles ont été décrites par REICHLIN S., LOVELES M.H. et KANE E.G. en 1953 (101) puis par SPEVAK-MARINKOVIC L. et STAMENKOVIC Z. (124) enfin plus récemment en 1972 par MOLINA Cl., BRUN J. et BERNARD GRIFFITHS I. (87).

L'atteinte alvéolaire revêt parfois l'aspect d'une alvéolite diffuse apparaissant dans un contexte fébrile et arthralgique rappelant la maladie sérique. Une atteinte alvéolaire localisée peut également se voir correspondant à des infiltrats pulmonaires souvent labiles rappelant les classiques infiltrats de Loeffler. Enfin plus exceptionnellement il s'agira d'infiltrats chroniques associés parfois à des adénopathies médiastinales et à des épanchements pleuraux. Dans l'observation de MOLINA et BRUN (87) on retiendra l'absence de signes cutanés associés et une évolution sur neuf mois avec persistance d'un infiltrat pulmonaire avec éosinophilie sanguine à 55 %.

Du point de vue immunologique, l'allergie à la pénicilline représente un véritable modèle d'étude des maladies allergiques. Comme la plupart des médicaments, la pénicilline est un haptène de faible poids moléculaire et pour devenir immunogène, elle doit s'unir à une protéine de l'organisme (DE WECK A.L. : 30). Ce n'est d'ailleurs pas la pénicilline qui joue le rôle d'antigène, mais ses produits de dégradation classés en antigènes majeurs (radical penicilloyl, radical pénicillenate) et mineurs (polymère soufré, impureté protéique pénicilloylée, composés de bas poids moléculaire).

Pour le diagnostic de l'allergie à la pénicilline on peut recourir à deux types de test :

- le test cutané à la pénicilloyl-polylysine (P.P.L.) : ce test serait positif dans un pourcentage assez élevé de cas (60 à 80 %), entraînant des réactions immédiates le plus souvent et plus rarement des réactions semi-tardives (6 à 8 heures) ou même retardées (après 48 heures) (GAYET J. : 48 ; REDMOND A.P. et LEVINE B.B. : 100).

- le test de transformation lymphoblastique qui est un test global explorant à la fois l'allergie humorale et l'allergie cellulaire. Ce test positif peut être complété par le test d'inhibition de la migration des macrophages qui explore de façon sélective l'hypersensibilité retardée et donc cellulaire.

Dans le cas de pneumopathie induite par la pénicilline décrit par MOLINA et BRUN (87), le test cutané était positif de même que le T.T.L. et les auteurs évoquaient une hypersensibilité de type III avec association possible d'une hypersensibilité immédiate.

5/ - Le niridazole

A ces produits antimicrobiens, FARID Z. et Col. (40) ajoutent en 1973 le niridazole ou AMBILHAR^R. C'est à propos d'un cas d'un malade traité par cet amoebicide que les auteurs constatèrent, six jours après le début du traitement, une réaction pulmonaire sévère avec infiltration parenchymateuse diffuse et éosinophilie sanguine à 22 %. Les symptômes régressèrent à l'arrêt du traitement, mais un test de provocation pratiqué deux mois après fut fortement positif. Là encore aucune étude immunologique ne fut hélas pratiquée.

A côté de cette liste déjà importante, de nombreuses autres observations ont été rapportées pour divers autres médicaments.

6/ - L'hydrochlorothiazide ou ESIDREX^R.

STEINBERG A.D. (126) a rapporté deux cas cliniques des manifestations pulmonaires et générales causées par ce salidiurétique. Ils sont caractérisés par l'apparition précoce, 15 et 45 minutes après la prise d'un comprimé à 50 mg d'une symptomatologie caractérisée par des douleurs précordiales à irradiation bibrachiale, des vomissements, de la toux, un wheezing avec râles crépitants dans les deux champs pulmonaires. Les radiographies pulmonaires objectivaient une surcharge avec cardiomégalie. L'E.C.G. était normale de même que l'éosinophilie sanguine. Toutes ces manifestations cliniques disparurent 48 heures après la prise du médicament. L'auteur évoquait pour les deux cas un mécanisme allergique avec oedème pulmonaire rapidement régressif.

7/ - Diphenylhydantoïne et carbamazépine

Deux anticonvulsivants ont également été mis en cause :

a) En effet la diphenylhydantoïne (DIHYDAN^R) peut également être à l'origine de complications pulmonaires. SALTZSTEIN S.L. et ACKERMAN L.V. (113) colligent 75 cas dans la littérature auxquels s'ajoutent le cas en 1967 décrit par HEITZMAN E.R. (61). Outre l'apparition de manifestations générales avec parfois éosinophilie, on observe surtout la présence sur les clichés pulmonaires d'adénopathies hilaires. HEITZMAN rapporte cependant un cas où l'on note une infiltration alvéolaire exsudative. Enfin les signes radiologiques et en particulier l'hypertrophie des ganglions interbronchiques périhilaires disparaissent

constamment à l'arrêt du traitement.

b) Plus récemment la carbamazépine (TEGRETOL^R) vient d'être incriminée par CULLINAN S.A. et BOWER G.C. (24). C'est un médicament de choix dans les névralgies trigéminées et glosso-pharyngées. Parmi les effets secondaires on retient surtout la possibilité d'anémie aplasique, de leucopénie, de rashes éruptifs ou même de psychoses.

CULLINAN décrit l'observation d'une réaction pulmonaire fébrile avec toux, dyspnée, éruptions cutanées maculo-papuleuses survenant un mois environ après le début du traitement par la carbamazépine pour une névralgie du trijumeau. L'auscultation pulmonaire révélait la présence de râles crépitants bilatéraux ; l'éosinophilie sanguine était à 58 %. La radiographie pulmonaire montrait une atteinte diffuse nodulaire et réticulaire à prédominance hilare pouvant faire évoquer une adénopathie. L'étude de la fonction respiratoire révélait une chute de la DLCO à 13,8 ml/min/mmHg, soit à 63 % de la valeur théorique.

L'arrêt du TEGRETOL^R et l'administration d'hydrocortisone a été suivi d'une nette et rapide amélioration avec retour à la normale de l'éosinophilie puis plus progressivement des clichés pulmonaires. Cependant, cinq semaines après l'arrêt du TEGRETOL^R la DLCO était toujours à 13,8 ml/min/mmHg (63 % du chiffre théorique). Enfin, et surtout on doit retenir un test de transformation lymphoblastique positif pour 25 µg de carbamazépine, ce qui signe l'allergie médicamenteuse.

8/ - L'imipramine (TOFRANIL^R) a été également incriminé par WILSON I.C. et Coll. (136) qui décrivent un syndrome de Loeffler avec éosinophilie extrême et infiltrat pulmonaire chez une malade de 43 ans traitée par ce produit.

Les symptômes respiratoires avec dyspnée prédominant et présence de râles pulmonaires diffus sont apparus après onze jours de traitement. La radiographie qui initialement était normale objectiva ensuite une infiltration péribronchique, et la numération formule sanguine montra une hyper éosinophilie à 50 % pour 41 000 globules blancs.

Les symptômes disparurent rapidement à l'arrêt de l'imipramine et tout rentra dans l'ordre en un mois.

9/ - Chlorpropamide (DIABINESE^R)

Citons également l'observation de BELL (R. & M.) (14) en 1964 mettant en cause un sulfamide hypoglycémiant, la chlorpropamide ou DIABINESE^R.

C'est trois semaines après l'instauration du traitement chez une femme de 69 ans aux antécédents de bronchite chronique qu'est apparue une augmentation de la dyspnée avec cyanose, râles pulmonaires diffus avec deux temps respiratoires. Il était noté infiltration du sommet gauche associée à une polynucléose à 12 400 globules blancs et 40 % d'éosinophiles. Par ailleurs, il était retrouvé une éosinophilie dans les crachats. Devant la persistance de la symptomatologie pulmonaire et ce malgré le traitement symptomatique, le problème d'une allergie

médicamenteuse était soulevé d'autant plus que la radiographie pulmonaire évoquait des images ressemblant à un syndrome de Loeffler.

Trois jours après l'arrêt de la chlorpropamide, le bronchospasme régressa et le nettoyage radiologique fut obtenu en un mois, l'éosinophilie étant alors à 950/mm³.

Un test de réintroduction fut entrepris deux mois après et montra une nouvelle ascension de l'éosinophilie sans manifestations pulmonaires associées.

10/ - Méphénésine

A cette liste nous ajouterons la méphénésine. RODMAN T., FRAIMOW W. et MYERSON R.M. (107) décrivent en effet une réaction pulmonaire à ce produit chez un homme de 77 ans. Il s'agissait d'une toux non productive associée à un malaise général survenus plus de trente jours après le début du traitement. La radiographie pulmonaire objectivait des opacités diffuses et irrégulières du sommet gauche. A la numération globulaire on retenait une éosinophilie à 15 % avec 12 500 globules blancs. L'arrêt du produit a fait régressé rapidement la symptomatologie, la fièvre initiale de même que de façon plus lente l'éosinophilie et les images pulmonaires.

Quelques mois plus tard un test de réintroduction a entraîné immédiatement une température et la réapparition de la toux. Deux jours après, la numération globulaire qui était initialement normale objectiva une éosinophilie à 18 % avec 10 300 globules blancs. Enfin de nouvelles petites opacités apparurent à la radiographie pulmonaire.

11/ - Certains produits antinéoplasiques ont également été décrits comme responsables de manifestations pulmonaires allergiques.

a) L'améthroptéine ou Méthotrexate^R est un antimétabolite très largement utilisé tant en hématologie qu'en pathologie générale et carcinologie. Les premières observations d'accidents pulmonaires ont été rapportées en 1968 par CLARYSSE et Coll. (20). La liste s'est ultérieurement augmentée de celle de SCHWARTZ (115), de ROBERTSON (104) ainsi que celles de l'ACUTE LEUKEMIA GROUP B (1) portant à 49 le nombre des observations publiées auxquelles on rajoute les sept cas récents publiés en 1976 par SOSTMAN H.D., MATTHAY R.A. et Coll. (123).

Les manifestations respiratoires apparaissent après un délai variable suivant le début de la thérapeutique : de douze jours à 28 semaines (ROBERTSON ; 104). Le seul signe d'alarme qui paraisse constant est la fièvre qui précède de quelques jours la détresse respiratoire et les signes radiologiques. Cette fièvre est le plus souvent modérée et difficile à interpréter.

Plus caractéristique est l'apparition d'une éosinophilie, le taux des éosinophiles pouvant atteindre 20 % et ceci avant l'apparition des signes pulmonaires. Cependant elle n'est pas constante et peut manquer en cas de corticothérapie associée.

En quelques jours la condition respiratoire s'aggrave et devient inquiétante. Le tableau est dominé par une dyspnée sévère avec tachypnée et constamment une cyanose, la saturation artérielle d'oxygène pouvant tomber au-dessous de 60 %. La toux n'est pas constante, il n'y a pas d'expectoration ; l'auscultation ne décèle aucun signe en foyer, mais peut révéler la présence de râles disséminés dans les deux champs.

La radiographie pulmonaire, sans être caractéristique apporte des éléments très évocateurs du diagnostic : elle montre en effet des infiltrats pulmonaires diffus, hilifuges, plus marqués à la base et respectant plus les sommets, avec des zones plus opaques, mal systématisées, disséminées dans les deux champs pulmonaires. Il n'y a pas d'épanchement pleural même minime, l'ombre cardiaque peut être élargie.

La régression spontanée, progressive, parfois lente mais finalement totale de cette pneumopathie en est un de ses traits essentiels. L'évolution se fait dans un délai de dix jours à plusieurs mois, que le méthotrexate soit ou non poursuivi ; elle semble toutefois écourtée par la corticothérapie (ROBERTSON : 104 ; SCHWARTZ : 115).

La biopsie pulmonaire lorsqu'elle est réalisée montre des granulomes à cellules géantes multinucléées, des infiltrations périvasculaires lymphocytaires et une desquamation prononcée des cellules de revêtement des alvéoles et des bronchioles. Ces images histologiques évoquent une pneumonie granulomateuse allergique et rappellent le tableau observé dans les alvéolites allergiques du type poumon de fermier.

La nature allergique de cette réaction au méthotrexate n'est pas prouvée puisque des tests de réexposition n'ont jamais été décrits. Cependant, le caractère clinique, l'évolution, et surtout l'histologie sont en faveur d'une allergie du type réaction d'hypersensibilité retardée.

b) La procarbazine ou (NATULAN^R)

On doit enfin signaler la présence possible d'une réaction pulmonaire allergique au cours du traitement de maladie de Hodgkin par un agent cytostatique, la procarbazine ou NATULAN. Actuellement quatre cas ont été décrits en 1972 par JONES S.E. (69), la même année par LORICH J.J. (76) et tout récemment par FARNEY R.J. (39).

Dans chaque cas la symptomatologie pulmonaire se traduit par une toux improductive, une dyspnée associée à une température et une baisse de l'E.G.. L'examen pulmonaire révèle la présence d'un infiltrat pulmonaire diffus, bilatéral et d'aspect interstitiel. Dans les deux cas de FARNEY l'EFR a objectivé un syndrome restrictif avec syndrome interstitiel comme en témoigne une nette diminution de la DLCO.

La biopsie pulmonaire montra d'une part un tableau d'alvéolite diffuse avec infiltrat interstitiel et nodulaire, d'éosinophiles, de lymphocytes et d'histiocytes avec dans le cas n° 2 quelques granulomes à cellules géantes.

Dans les deux cas un traitement corticoïde avec arrêt du NATULAN^R a permis le retour à la normale. Il n'y a pas eu dans ces observations d'étude immunologique.

Bien que non spécifique, l'histologie suggère une réponse d'hypersensibilité, ces lésions n'étant pas caractéristiques du poumon radiologique.

Ainsi, les pneumopathies médicamenteuses aiguës relèvent d'un nombre important de médicaments divers dont la liste que nous venons de donner n'est absolument pas limitative.

Si le plus grand nombre d'observations de la littérature concerne la nitrofurantoïne dont l'origine immunologique de l'accident est certaine, pour un bon nombre de médicaments où il ne s'agit que de quelques cas isolés, l'origine immunologique de l'accident pulmonaire bien que non prouvée semble la plus probable.

II - PNEUMOPATHIES MEDICAMENTEUSES CHRONIQUES (FIBROSE PULMONAIRE)

Des fibroses pulmonaires ont été décrites sous traitement au nitrofurantoïne, Busulfan, Bléomycine, Cyclophosphamide, méthylsergine et ganglioplégiques (hexamethonium, mecamlamin et pentonium).

A l'exception de la nitrofurantoïne une origine immunologique à ces pneumopathies semble écartée et il s'agit probablement d'une irritation toxique du tissu pulmonaire suivie d'une exsudation alvéolaire fibrineuse avec infiltration interstitielle mononucléaire.

1/ - Les pneumopathies chroniques de la nitrofurantoïne

A côté des réactions aiguës que nous avons décrites, la nitrofurantoïne peut donner des réactions pulmonaires subaiguës et chroniques.

Jusqu'à présent environ 50 cas de pneumopathies chroniques dues à la nitrofurantoïne ont été décrits (ROSENOW : , DAVID : 27, SOLLACIO : 121, MULLER : 89, HOWARD : 62, ROOSENBURG : 108, STANDBERG : 125, RUIKKA : 111, ISRAEL H.L. : 64, HASS : 50, WAGNER : 134, ISRAEL K.S. : 65).

Récemment SOVIJARVI R.A. (121 bis) en étudiant 66 cas de manifestations pulmonaires à la nitrofurantoïne retenait trois cas de réactions subaiguës et dix cas de réactions chroniques.

Contrastant avec les manifestations aiguës qui apparaissent en moyenne neuf jours après le début du traitement à la nitrofurantoïne, les symptômes des réactions subaiguës et chroniques apparaissent après un temps de latence de un mois à six mois respectivement sous traitement continu ou intermittent.

Le début de la maladie est graduel. Dans quelques cas on dénote des poussées fébriles dans l'anamnèse. Un malaise général et une dyspnée d'effort augmentant peu à peu conduisent le patient à consulter. Dans les réactions subaiguës les symptômes apparaissent plus intenses, la température plus élevée, la dyspnée plus sévère.

A l'examen, l'auscultation pulmonaire révèle la présence dans les deux champs pulmonaires de râles mouillés à petites bulles avec à la radiographie un aspect d'infiltration interstitielle bilatérale. Lors de l'étude des fonctions pulmonaires on relève une diminution de la capacité vitale ainsi que du coefficient de transfert du monoxyde de carbone (ISRAEL et BRASHEAR : 65).

Les résultats biologiques montrent une augmentation de la vitesse de sédimentation (dans 43 % supérieure à 50 mm à la première heure) ; par contre, contrairement aux réactions aiguës, la leucocytose est normale de même que le chiffre des éosinophiles. L'électrophorèse des protéines sanguines montre une augmentation des gamma-globulines. Enfin, SOVIJARVI (121 bis) note chez cinq des six patients étudiés présentant une réaction chronique, un taux d'anticorps anti-nucléaire supérieur au 1/10.

Du point de vue histologique la biopsie pulmonaire objective une infiltration lymphomonocytaire interstitielle, une fibrose interstitielle et une dysplasie focale de l'épithélium alvéolaire (ROSENOW : 109, ISRAEL et BRASHEAR : 65). La présence de granulomes n'a pas été retrouvée ; dans certains cas un exsudat alvéolaire contenant surtout des macrophages a été décrit (HAAS : 59, RUIKKA : 111).

Des études par immunofluorescence (ISRAEL et BRASHEAR : 65) n'ont pas montré de dépôts d'immunoglobuline ou de complément ; d'autres études immunologiques ne semblent pas avoir été faites jusqu'à présent.

Chez une patiente un test cutané à la nitrofurantoïne a été suivi d'un exanthème généralisé (MULLER : 89). Enfin un test de réexposition par réintroduction progressive de la nitrofurantoïne a été positif (RUIKKA : 111).

Certains auteurs pensent que ces cas de fibrose pulmonaire se développent à la suite d'une réaction aiguë méconnue chez un patient qui continuerait son traitement. Cependant, il y a quelques faits incompatibles avec cette hypothèse :

- tout d'abord, dans aucun de ces cas chroniques, une phase aiguë ou un tableau clinique impressionnant n'ont été décrits.

- le temps d'exposition au médicament jusqu'aux premiers symptômes est nettement différent dans les deux formes.

- enfin une éosinophilie sanguine est souvent présente dans la forme aiguë et généralement absente dans les formes chroniques.

Du point de vue évolutif, alors que dans les manifestations aiguës tous les symptômes régressent rapidement à l'arrêt du médicament et sous corticothérapie, dans les manifestations chroniques il persiste dans les deux-tiers des cas des images de fibrose avec perturbation du facteur de transfert.

Ainsi le pronostic des réactions pulmonaires à la nitrofurantoïne dépend du diagnostic précoce et de la suppression du médicament afin d'éviter l'apparition d'une fibrose interstitielle irréversible.

2/ - Les fibroses pulmonaires médicamenteuses autres que celles provoquées par la Nitrofurantoïne.

Des cas de fibroses pulmonaires induits par divers médicaments ont également été décrits. Nous verrons qu'en dehors du Méthylsergide ou DESERNIL^R l'action de ces médicaments n'est vraisemblablement pas d'origine immunologique, mais ces fibroses pulmonaires et parfois pleurales peuvent facilement donner le change avec une physiopathogénie immuno-allergique.

a) Les fibroses pulmonaires relevant d'une action toxique locale

- Le Busulfan (MISULBAN^R) utilisé dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique est responsable de fibroses interstitielles pulmonaires dont une quinzaine d'observations ont été relatées depuis la publication d'OLINER et Coll. (93). Après un délai de neuf mois à plusieurs années (plus de sept ans dans une observation) on note une toux sèche, une dyspnée d'abord d'effort puis permanente survenant dans un contexte d'altération de l'état général avec souvent une élévation thermique.

La radiographie pulmonaire prend l'aspect d'une fibrose interstitielle diffuse, de micronodulations diffuses, parfois d'infiltrations parenchymateuses. Si les gaz du sang objectivent une hyperventilation alvéolaire, l'EFR montrera un syndrome restrictif avec existence d'une réduction variable du facteur du transfert. L'examen histologique affirme constamment l'aspect de fibrose interstitielle diffuse. Enfin la corticothérapie donne des résultats inégaux, souvent sans modification radiologique.

Pour HEARD et COOKE (60) la lésion primitive consisterait en une exsudation fibrino-hématique faisant place à un dépôt de réticuline et de collagène. Cette exsudation s'observe dans la lumière des bronchioles, des canaux alvéolaires et des alvéoles. Ultérieurement à ces lésions s'associent des anomalies morphologiques des grandes cellules alvéolaires (Pneumocytes de type II).

- De même il a été décrit des cas de fibroses pulmonaires à la Bléomycine (FLANDRE O. et Coll. ; FLEISCHMAN R. et Coll.), ainsi, bien que très rares au Cyclophosphamide (ENDOXAN^R) (ANDRE R. : 9 ; RODIN A.E. : 106).

- Certains ganglioplégiques utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle sont également mis en cause :

- . La Mécamylamine (INVERSINE^R)
- . l'Hexaméthonium
- . le Pentolinium.

Du point de vue histologique il y a quelques similitudes avec la réaction au busulfan mais les cellules atypiques sont absentes.

Le mécanisme de ces fibroses pulmonaires est probablement dû à une irritation toxique du tissu pulmonaire suivie d'une exsudation alvéolaire fibrineuse avec

une infiltration interstitielle mononucléaire. Il s'agit donc d'état apparenté aux oedèmes lésionnels d'origine toxique, avec constitution de dépôts pseudo-membranaires fibrineux se constituant sur les parois alvéolaires et générateurs dans les formes diffuses et sévères d'hypoxie réfractaire (tels que peut l'engendrer par exemple l'inhalation d'oxygène pur, des dérivés chlorés, ou de divers insecticides).

- Nous passons donc rapidement sur ces fibroses pulmonaires de cause non allergique car elles ne font pas partie de l'objet de notre thèse.

Nous étudierons cependant plus en détail les fibroses pleuro-pulmonaires du Méthylsergide car depuis l'observation récente d'AKOUN G. (7) une origine immunologique peut être discutée.

b) Les fibroses pleuro-pulmonaires du Méthylsergide

L'efficacité du méthylsergide (DESERNIL^R) comme médication préventive des accès migraineux en a largement répandu l'emploi. Parmi les effets secondaires de ce produit GRAHAM (53) en 1964 rapporta les deux premiers cas de fibroses rétropéritonéales. Le même auteur en 1966 avec SUBY, LECOMPTE et SADOWSKY (54) attira pour la première fois l'attention sur la possibilité de fibroses pleuro-pulmonaires au méthylsergide à l'aide de trois observations originales. Actuellement on recense au total 23 observations similaires auxquelles s'ajoute le cas de G. AKOUN en 1976 (8).

La dose quotidienne de méthylsergide aboutissant à ce type de complication est très variable allant de 1 à 8 mg (3 à 4 mg le plus souvent). La durée du traitement avant les premiers signes thoraciques est également très variable, de un mois à six ans et demi.

Le tableau clinique associe à des degrés divers des douleurs thoraciques plus ou moins permanentes, parfois de type constrictif, une dyspnée progressivement croissante et d'apparition insidieuse, un fébricule ou une fièvre modérée et une altération de l'état général.

Dans cinq observations un frottement pleural est constaté et la thoracentèse a ramené un liquide citrin dont le dosage de l'albumine variait entre 29 et 49 g par litre.

Du point de vue radiologique on retient la présence d'une image pleurale bilatérale dans plus de 60 % des cas ; on peut noter également associée à ces images pleurales une opacité évoquant une tumeur pulmonaire.

Enfin il est à noter que les auteurs parlent de fibrose pleuro-pulmonaire en ne donnant pratiquement aucun détail sur l'état du parenchyme proprement dit, se bornant à un état réticulé plus ou moins visible.

L'exploration fonctionnelle respiratoire n'a pas été souvent décrite. AKOUN (8) note la présence d'un syndrome mixte avec réduction de la capacité vitale et du VEMS ainsi qu'une diminution de la distance de l'oxyde de carbone de 46 %. Les gaz du sang montraient une hypoxie avec petite hypocapnie, l'ensemble concordant avec la présence d'une fibrose pulmonaire diffuse.

Dans le cas décrit par AKOUN (8) un test de transformation lymphoblastique en présence de méthylsergide a été négatif (comme dans les autres observations). Cependant la recherche d'immuns complexes circulants par la technique d'inhibition de la formation des rosettes complément-dépendantes (SMITH M.D. : 120) a été positive de façon significative (taux de 48 % pour une valeur inférieure à 30 % chez les témoins).

Enfin les données histopathologiques montrent la présence de pachypleurite plus ou moins importante avec un épaississement fibreux, assez riche en collagène et une infiltration pauci-cellulaire non spécifique, en bordure de la pachypleurite, par des lymphocytes et des plasmocytes. Au niveau du parenchyme pulmonaire il fut noté des lésions de "fibrose intra-alvéolaire" dans un cas (GRAHAM : 53) et une fibrose siégeant autour des vaisseaux et des bronchioles terminales associée à une infiltration lymphoplasmocytaire et périvasculaire (GRAHAM S.R., SUBY et Coll. : 54).

Notons en dernier lieu que l'association d'une fibrose rétro-péritonéale et d'une fibrose pleuro-pulmonaire est très rare.

L'évolution de la fibrose pleuro-pulmonaire du méthylsergide peut se faire vers la régression partielle ou totale de l'atteinte pleurale dans un délai variable après l'arrêt du traitement dans 60 % des cas. Cependant, alors que l'arrêt du méthylsergide entraîne une régression complète des signes radiologiques, la biopsie à l'aiguille lorsqu'elle a été pratiquée a montré la persistance d'une fibrose dense.

Du point de vue histologique AKOUN (8) discute trois mécanismes possibles :

- on peut d'abord concevoir que l'action fibrosante du méthylsergide serait de même nature que celle de certains produits doués d'une action fibrogène pure et qui ne semblent pas nécessiter d'une activité allergénique préalable comme avec l'hexaméthonium, la mécamylamine, le busulfan ou la bléomycine (dont l'action fibrosante rapide a été largement démontrée chez le rat). En fait le mécanisme d'action fibrogène reste encore inconnu.

- une autre hypothèse considère que le méthylsergide est un analogue structural de la sérotonine. Le méthylsergide prendrait la place de la sérotonine au niveau de ses sites, empêchant les crises migraineuses de se produire. La fibrose serait alors le résultat de l'excès périphérique de sérotonine ou de ses dérivés, et l'action vaso-constrictive de la sérotonine entraînerait une transsudation fibrineuse subissant secondairement une organisation fibrineuse.

- reste enfin une dernière hypothèse qui est d'ordre immunologique et qui serait assez satisfaisante si l'on considère les éléments suivants. La

présence d'immuns complexes circulants ainsi que le taux anormalement élevé des IgG et des IgA circulants pourraient plaider en faveur de la nature immuno-logique de la fibrose pleuro-pulmonaire du méthylsergide. Cette perturbation immunologique mettrait donc en jeu un mécanisme d'hypersensibilité du type III.

III - LES ALVEOLITES ALLERGIQUES EXTRINSEQUES MEDICAMENTEUSES PAR INHALATION

Les alvéolites allergiques extrinsèques sont causées par l'inhalation de diverses substances organiques telles que des spores d'organismes thermolabiles (poumon de fermier) ou des excréments d'oiseaux (maladie des éleveurs de pigeons, etc ...)

De tels tableaux ont été décrits avec deux médicaments :

- la Post-hypophyse utilisée autrefois en prises nasales dans le traitement du diabète insipide et,

- le chromoglycate disodique (LOMUDAL^R) utilisé comme traitement de fond de l'asthme.

1/ - Les Alvéolites dues à la Post-hypophyse

Il s'agit de cas très particuliers et rares dont on retrouve moins de dix cas dans la littérature. Cependant ces observations sont particulièrement démonstratives car les données cliniques, radiologiques, histo-pathologiques et surtout les investigations immunologiques permettent de mettre en évidence le processus pathogénique d'ordre immuno-allergique.

C'est en 1967 que MAHON, SCOTT et Coll. (81) publièrent les trois premières observations d'images miliaires pulmonaires survenues chez des malades traités par des inhalations quotidiennes de poudre de post-hypophyse d'origine bovine ou porcine. D'autres observations seront décrites par la suite par BUTIKOFER (18), DUVERNE (33), GALLOUEDEC et AKOUN (45 - 5) et enfin GERMOUTY (49).

De toutes ces observations on en retire que le délai entre la première prise du médicament et l'apparition des signes cliniques est très variable, allant de quelques mois à plusieurs années (9 ans dans l'observation de MAHON par exemple).

La symptomatologie peut évoquer parfois une réaction d'hypersensibilité immédiate avec des crises asthmatiques au décours d'une prise du produit (MAHON : 81). Le plus souvent on note l'apparition progressive d'une dyspnée d'effort.

Du point de vue radiologique il existe des images réticulo-nodulaires diffuses dans les deux champs pulmonaires.

L'exploration fonctionnelle respiratoire lorsqu'elle a été pratiquée est

essentiellement caractérisée par une diminution de la capacité de diffusion du C.O. (MAHON : 81 ; BUTIKOFER : 18 ; GALLOUEDEC : 45 ; GERMOUTY : 49).

Les tests cutanés à la post-hypophyse sont souvent positifs donnant une réaction cutanée d'allure oedémateuse, retardée comme dans le phénomène d'Arthus. A noter que dans certains cas il peut s'associer une réaction cutanée précoce.

Les recherches immunologiques qui ont été entreprises sont particulièrement intéressantes. Elles ont en effet révélé la présence dans le sérum des malades d'anticorps précipitants vis à vis des antigènes bovins et porcins, et même vis à vis de l'antigène pituitaire (GALLOUEDEC : 45 ; GERMOUTY : 49 ; MAHON : 81 ; AKOUN : 5).

Enfin les rares études histopathologiques réalisées à partir des biopsies pulmonaires confirment à des degrés divers l'association d'une pneumonie interstitielle riche en cellules lymphoïdes et en plasmocytes et d'une réaction souvent granulomateuse pouvant conduire à la formation d'une fibrose pulmonaire diffuse.

L'évolution de ces alvéolites après l'arrêt des inhalations de post-hypophyse est suivie d'effets bénéfiques avec la régression des manifestations cliniques et souvent la disparition des images de miliaire. Cependant, comme dans l'observation de MAHON (81) et celle de GERMOUTY (49) où le contact antigène a duré respectivement neuf ans et cinq ans, il n'y a pas eu de nettoyage complet radiologique. Enfin, avec BUTIKOFER (18) on note la disparition des anticorps précipitants dix-huit mois après l'arrêt de la post-hypophyse.

L'ensemble de ces faits cliniques et biologiques affirme donc la nature immuno-allergique de l'atteinte pulmonaire. La mise en évidence de précipitines spécifiques, l'I.D.R. avec les antigènes pituitaires positive à la huitième heure et les tests de provocation semi-tardifs signent la nature immuno-allergique de cette réaction qui est du type III prédominant selon la classification établie par GELL et COMBS (48 bis). Cette réaction liée aux complexes immuns précipitants est d'ailleurs volontiers associée à une réaction du type I réaginique.

On retiendra enfin les travaux plus récents de CALDWELL J.R. et Coll. (19) ainsi que de HANSEN P.J. et PENNY R. (57) qui ont révélé dans ce type de réaction la présence d'une hypersensibilité du type IV (lymphocytes sensibilisés) et qui suggèrent que celle-ci serait probablement plus importante pour l'évolution de la maladie.

2/ - Les Alvéolites dues au chromoglycate disodique (LOMUDAL^R)

Plus récemment on vient de décrire trois cas similaires avec un produit utilisé en inhalation dans le traitement de l'asthme.

La première observation décrite par LOBEL H. et Coll. (74) en 1972 est caractérisée par l'apparition, quatre mois après l'instauration du chromoglycate disodique chez une femme asthmatique de 40 ans, d'une dyspnée avec toux sèche

et température. La numération globulaire révélait une hyperleucocytose à 10 400 G.B. avec 18 % d'éosinophiles. La radiographie pulmonaire montrait la présence d'une discrète infiltration des deux champs pulmonaires. A l'arrêt du produit la température et l'hyperleucocytose régressèrent de même que les images radiologiques.

Devant la reprise des manifestations asthmatiques la malade reprit du Lomudal et au deuxième jour du traitement la température remonta associée à un malaise général. Après six semaines de traitement il était alors noté la présence de râles au niveau des deux poumons, une éosinophilie à 20 % et de nouveaux infiltrats pulmonaires. L'arrêt du Lomudal fit régresser la température en dix jours de même que plus lentement les images pulmonaires. LOBEL soulevait alors l'idée d'une éventuelle allergie au chromoglycate disodique.

Deux ans plus tard, BURGER L.W., KASS I., et SHENKEN J.R. (17) rapportèrent, chez un asthmatique traité par le même médicament depuis un an, l'apparition d'une température, d'une toux, d'une expectoration muqueuse associée à des sensations de brûlures thoraciques. Le cliché pulmonaire objectivait une infiltration nodulaire diffuse des deux poumons. On notait la présence de 10 % d'éosinophiles dans le sang périphérique puis de 42 % d'éosinophiles.

La biopsie pulmonaire que les auteurs ont pratiquée a alors montré une inflammation granulomateuse atteignant à la fois les vaisseaux sanguins, les parois bronchiques et les régions interstitielles avec prédominance de cellules géantes multinucléées.

Un traitement corticoïde fut alors entrepris et six mois après la radiographie pulmonaire était redevenue normale.

La deuxième observation a été décrite en 1976 par REPO U.K. et NIEMINEN P. (103). C'est dix mois après l'instauration du chromoglycate disodique chez un asthmatique de 64 ans que va se développer progressivement une dyspnée d'effort associée à une toux sèche et des brûlures mictionnelles.

L'auscultation pulmonaire révélait des râles aux deux temps respiratoires et la radiographie pulmonaire affirmait la présence d'une infiltration micronodulaire diffuse. L'hémogramme retenait une éosinophilie à 23,5 % avec leucocytose normale (5800 GB).

Une exploration fonctionnelle objectivait, par rapport à un examen identique pratiqué avant le traitement, une diminution de la capacité vitale ainsi que du V.E.M.S. Une exploration plus poussée n'a pu être réalisée.

L'arrêt du Lomudal^R améliora rapidement le malade qui vit sa dyspnée et sa toux régresser alors que la radiographie pulmonaire se normalisait plus lentement.

Deux mois plus tard un test de provocation fut alors entrepris. Immédiatement après l'inhalation du produit le malade déclencha une toux avec dyspnée aiguë. Neuf heures après il apparut secondairement une température à 37°3 et la dyspnée s'aggrava. Le lendemain ces symptômes avaient disparu.

Les auteurs interprétaient cela comme l'association d'une réaction immédiate

par hyperactivité bronchique et spasme initial à une réaction semi-retardée et évoquant un phénomène d'Arthus.

Si les études immunologiques sont pauvres dans ses réactions, il faut cependant noter l'étude faite par SHEFFER A.L. et Coll. (118) sur les composantes immunologiques des réactions d'hypersensibilité au chromoglycate disodique.

L'auteur étudie le T.T.L. et la production de M.I.F. pour des doses de 10 et de 100 µg/ml de chromoglycate chez deux lots de patients : un premier lot témoin de neuf malades et un deuxième lot de dix asthmatiques ayant été traités par le chromoglycate disodique et ayant présenté soit des manifestations aiguës (urticaire, oedème ...) soit des manifestations subaiguës après trois à huit mois de traitement (polymyosite péricardite avec infiltrats pulmonaires, éruption cutanée polymorphe).

L'auteur constate un T.T.L. positif chez quatre des neuf patients du lot témoin alors que le M.I.F. est négatif chez tous ces patients. Par contre le T.T.L. fut négatif chez cinq des six patients ayant eu des manifestations alors que le MIF fut positif après dix mois chez deux des trois patients ayant présenté une réaction subaiguë.

L'auteur conclut que les réactions immunologiques au chromoglycate disodique apparaissent hétérogènes et semblent inclure soit une immunité cellulaire, soit humorale, soit l'association des deux.

En somme, ce cadre des pneumopathies par inhalation médicamenteuse semble donc pour le moment assez restreint. Il s'apparente aux cas décrits sous le terme des alvéolites allergiques extrinsèques (poumon de fermier, poumon des éleveurs d'oiseaux, etc ...) et la voie d'administration en est la même.

Du point de vue physiopathologique une hypersensibilité de type III semble largement prédominante.

C H A P I T R E I I I

LES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES PNEUMOPATHIES ALLERGIQUES MEDICAMENTEUSES

AKOUN G. dans plusieurs articles a traité en détail le problème physiopathologique soulevé par ces état d'hypersensibilité pulmonaire d'origine médicamenteuse dont la pathogénie resta encore incomplètement expliquée sauf en ce qui concerne les miliaires à la poudre de post-hypophyse.

En effet en ce qui concerne les miliaires pulmonaires dues aux prises nasales de post-hypophyse, la pathogénie immuno-allergique est certaine : il s'agit en effet d'une variété d'hypersensibilité humorale correspondant au type III de la classification de GELL et COOMBS (48 bis).

Avec LANCEY on admet que des particules dont le diamètre est supérieur à 10 microns ont principalement un point d'impact sur les voies aériennes supérieures : les particules de diamètre compris entre 4 et 10 microns seraient responsables de la localisation des manifestations cliniques au niveau des bronches et bronchioles ; quant aux particules de diamètre inférieur à 4 microns elles pourraient atteindre les alvéoles pulmonaires pour provoquer l'apparition de pneumopathies à précipitines.

Le diamètre des grains de poudre de post-hypophyse est très variable allant de 5 à 150 microns : on conçoit alors que les grains les plus gros s'arrêtent dans les bronchioles et provoquent à ce niveau des réactions spasmodiques (PEPYS : 97). De toute façon, même si les particules sensibilisantes inhalées ne parviennent pas aux alvéoles, c'est dans les capillaires péri-alvéolaires que les complexes Ag-Ac sont bloqués pour provoquer dans tous les cas, une réaction alvéolaire adjacente.

Les lésions tissulaires sont donc provoquées par l'apparition dans le torrent circulatoire de complexes Ag-Ac histotociques : l'Ac précipitant, du type

précipitine (en grande partie des IgG et pour une faible part des IgM) forme en se combinant avec l'Ag des complexes pouvant se déposer autour des petits vaisseaux : ces lésions vasculaires sont le point de départ des dommages tissulaires. C'est alors qu'apparaissent des réactions inflammatoires locales aux endroits où les complexes se sont formés : c'est le phénomène d'Arthus dont les manifestations cliniques ont un horaire semi-retardé par rapport au moment de l'administration du médicament.

En fait il peut y avoir coexistence chez le même malade, de manifestations relevant de plusieurs types d'hypersensibilité. C'est ainsi que l'on note la coexistence avec le miliaire pulmonaire de diverses manifestations entrant dans le cadre de l'allergie immédiate : le wheezing signant la participation bronchiolaire (dans les trois observations de MAHON et Coll. : 81), l'éosinophilie sanguine de 5 à 20 % (dans les observations de MAHON et Coll. : 81) (et dans l'observation n° 2 de BUTIKOFER : 18). Notons que l'observation n° 1 de BUTIKOFER et Coll. (18) associait des manifestations entrant dans le cadre de l'allergie immédiate à type de crises d'asthme survenant une demi-heure à deux heures après l'inhalation de la poudre de Post-hypophyse et une éosinophilie allant de 6 à 9 %, tandis que l'on découvrait des Ac précipitants dans le sérum.

Pour les hypersensibilités aux autres médicaments, on admet que ceux-ci ayant une structure chimique relativement simple et un poids moléculaire peu élevé, ne sont probablement pas par eux-mêmes antigéniques, mais doivent se comporter comme des haptènes, c'est-à-dire s'unissent certainement à une substance protéique du plasma du malade pour provoquer la formation d'anticorps spécifiques (bien que ceux-ci soient très difficiles à mettre en évidence et rarement retrouvés).

1/ - Le schéma de départ est simple :

- l'antigène est donc constitué par le médicament ou son dérivé.

- les anticorps sont des immunoglobulines circulantes, en grande majorité des IgG et pour une faible part des IgM. Ces anticorps précipitants sont bivalents, une molécule d'antigène se fixant sur chacune des deux branches du fragment Fab de l'anticorps. Pour que l'union antigène-anticorps engendre des lésions inflammatoires oedémateuses maximales il est nécessaire qu'il y ait un excès d'antigène par rapport à l'anticorps selon un rapport 3/2. (ISHIZAKA K., ISHIZAKA T., CAMPBELL D.H. : 63 bis).

- les complexes immuns antigène-anticorps doivent, pour être histotociques, se déposer dans la paroi et autour des petits vaisseaux et des capillaires et doivent fixer le complément (au niveau du fragment Fc de l'anticorps). Le complément fixé à la surface des complexes va entraîner la libération de substances vaso-actives (anaphylatoxine, kinines), ce qui augmente la perméabilité vasculaire et entraîne une arrivée massive de polynucléaires. (Ces lésions correspondent au phénomène d'Arthus) : c'est ainsi que se constituent des lésions de "vascularité" à l'origine des dégâts tissulaires.

- ultérieurement les lésions pulmonaires ainsi constituées sont progressivement remplacées par une fibrose systématisée non spécifique, ceci expliquant la gravité à long terme des alvéolites allergiques qui peuvent évoluer avec le temps vers une fibrose pulmonaire aspécifique diffuse et irréversible.

2/ Certaines notions récentes viennent compléter et corriger en partie ce schéma explicatif initial.

a) Les phénomènes immunologiques humoraux apparaissent aujourd'hui complexes

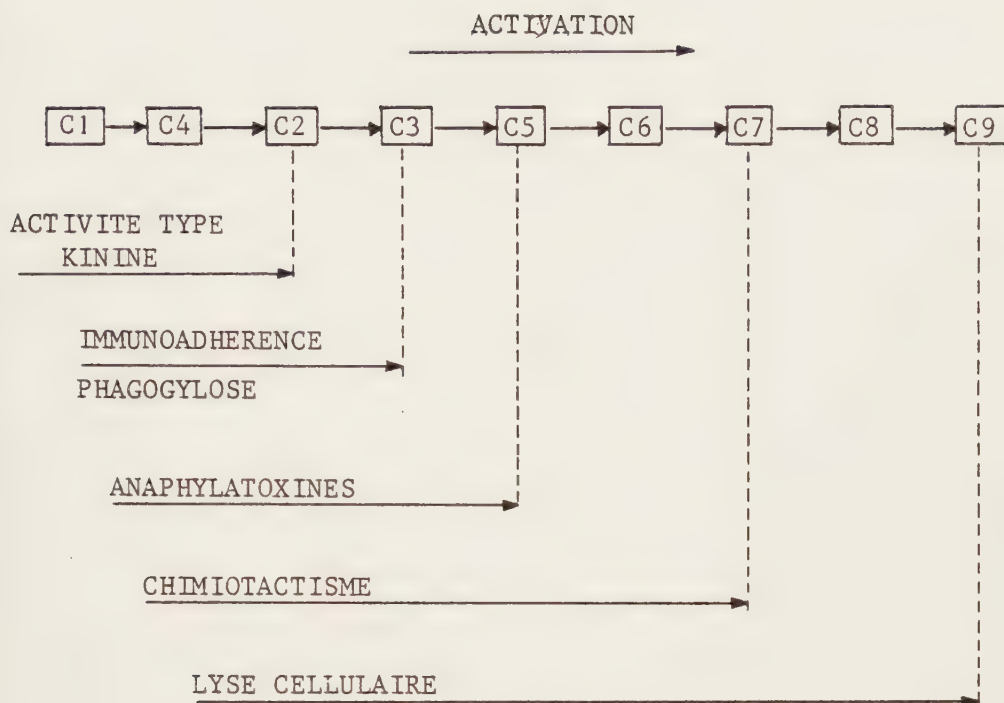
Il semble bien, en premier lieu qu'une hypersensibilité de type I participe à la pathogénie de la maladie, ceci étant soupçonné par la présence dans certains cas de manifestations d'hypersensibilité immédiate (éruptions, hyper-éosinophilie, manifestations asthmatiques, etc ...).

De plus diverses données biologiques et expérimentales conduisent à penser que l'association d'un certain degré d'atopie infraclinique est indispensable au développement des réactions de type Arthus (BENVENISTE J. 15 bis).

Il paraît donc probable que, dans un premier temps, les polynucléaires basophiles se sensibilisent par la fixation d'anticorps homocytotropes de type IgE (formés en quantité modérée donc avec un taux faible) à leur surface. Ceux-ci, bien qu'insuffisants pour entraîner une grande dégranulation de ces basophiles, déclenchent en réagissant avec l'antigène circulant, la libération d'un facteur d'agrégation plaquettaire, et les plaquettes agglutinées libèrent alors des amines vaso-actives qui vont favoriser l'accumulation des complexes immuns sur la membrane basale de capillaires et l'augmentation de la perméabilité vasculaire.

Dans un deuxième temps, après un contact plus ou moins long avec l'antigène, l'organisme produit alors des anticorps précipitants de type IgG et IgM qui vont alors former avec l'antigène, des complexes immuns. Le complément se fixant sur ces complexes immuns va subir alors une activation dans l'ordre habituel C1, C4, C2, C3. L'activation de C3 va contribuer à faciliter l'agglutination plaquettaire, l'augmentation de la perméabilité vasculaire et surtout l'activation des facteurs ultérieurs du complément (de C5 à C7). Ces derniers aboutissent à la production de facteurs chimio-tactiques favorisant la margination des polynucléaires et leur diapédèse. En dernier lieu les polynucléaires neutrophiles phagocytent une partie des complexes immuns et vont ensuite libérer leurs enzymes lysosomiales. Celles-ci, après activation de kinines sont à l'origine de l'aggravation des lésions inflammatoires et nécrotiques.

On voit donc ainsi que, au début des phénomènes, les IgE ont un rôle à jouer. C'est l'intervention du complément qui vient prolonger l'effet des séquences initiales par la fabrication de facteurs chimio-tactiques.



b) Le déroulement des processus cellulaires n'est également pas simple

Ainsi la présence au cours de biopsie pulmonaire d'une granulomatose pseudo-tuberculoïde épithéliogiganticellulaire sans nécrose caséuse, riche en macrophages et lymphocytes, évoquerait bien plutôt qu'un phénomène de type Arthus, une manifestation d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire.

La positivité du TTL a été considérée pendant un certain temps comme un argument plaidant pour l'intervention d'une hypersensibilité cellulaire : on sait en fait que ce test est le reflet d'une hypersensibilité humorale que cellulaire. La positivité de la recherche du facteur d'inhibition de la migration des macrophages (MIF) est un indice plus sérieux s'inscrivant dans la perspective d'une hypersensibilité cellulaire associée.

Ce sont les lymphocytes T provenant du sang qui sont en cause, étant donné que le tractus respiratoire inférieur semble riche en cellules B et pauvre en cellules T. Les lymphocytes sensibilisés activeraient les macrophages d'où l'augmentation de leur pouvoir bactéricide.

En somme on pense aujourd'hui qu'à ce type III d'hypersensibilité assimilable au phénomène d'Arthus, sont associées une hypersensibilité du type I habituellement infraclinique, et une hypersensibilité retardée du type IV, à médiation cellulaire responsable de la constitution du granulome histologique.

D E U X I E M E P A R T I E

L A P N E U M O P A T H I E A U X S E L S D ' O R

Si comme nous le verrons les effets pulmonaires secondaires de la chrysothérapie sont particulièrement rares et peu connus, c'est à partir d'une observation clinique typique que nous avons essayé de tracer le tableau clinique de la pneumopathie aux sels d'or.

C H A P I T R E I

L' O B S E R V A T I O N

Madame M... âgée de 72 ans, cultivatrice, entre le 1er juillet 1976 pour un accès dyspnéique brutal.

Tout a débuté une semaine plus tôt par une dyspnée aiguë paroxystique avec toux pénible improductive. Hospitalisée le lendemain à l'hôpital de Bourgoin (service du Docteur PLAN) elle se présentait avec un tableau d'OAP, tachyarythmie et hypotension artérielle. Le traitement d'urgence d'abord institué n'améliorera pas notablement l'état fonctionnel de la malade, et devant la persistance du tableau dyspnéique avec cyanose la mutation dans le service du Professeur M. PERRIN-FAYOLLE est alors entreprise avec le diagnostic de suspicion d'embolie pulmonaire.

A son entrée se posait d'emblée un double problème :

- d'une part celui d'un important souffle éjectionnel systolique mésocardiaque irradiant en rayon de roue accompagné d'un B4, rendant compte pour une part de l'état dyspnéique. Sur le plan cardiaque, la radiographie pulmonaire objectivait une cardiomégalie nette, l'E.C.G. outre une tachycardie sinusale à 100 montrait des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche avec surcharge auriculaire droite. Le phonocardiogramme affirma le diagnostic de myocardiopathie obstructive (M.C.O.) avec présence au carotidogramme d'un clocher d'église du type I des tracés de M.C.O. de COBLENTZ". Un bilan plus complet était alors programmé avec échographie, angiographie droite et gauche ...

- d'autre part, la malade posait le problème d'une pneumopathie interstitielle typique caractérisée par des lésions radiologiques "en verre dépoli" de l'ensemble des deux champs pulmonaires avec prédominance dans les bases et les parties moyennes des poumons.

L'interrogatoire de la malade ne notait aucun antécédent atopique particulier. On retenait par ailleurs qu'en janvier 1976 puis en mai elle avait été hospitalisée à Lyon (service du Professeur PASQUIER) pour une polyarthrite rhumatoïde en poussée et qui évoluait depuis 1967.

En janvier 1976 les examens biologiques alors pratiqués étant nettement perturbés avec une VS à 80 mm à la première heure, une augmentation des alpha-1 et alpha-2 globulines dans le sang, test au latex positif au 1/100e, anticorps antinucléaires positifs à 1/256e, cellules LE négatives mais présence de quelques cellules isolées à noyau à chromatine laquée.

Depuis le mois de juin 1976 un nouveau traitement avait alors été institué avec Aspirine^R, Brufen^R et pour la première fois une chrysothérapie sous forme d'ALLOCHRYSSINE^R à raison d'une injection par semaine (15 mai 1976). C'est 48 heures après la cinquième injection, soit après une dose totale de 200 mg d'ALLOCHRYSSINE^R qu'est apparu l'accès dyspnéique brutal avec toux sèche et élévation thermique à 38°.

A son entrée dans le service la malade était dans un état très alarmant. On retenait une dyspnée très importante avec polypnée et cyanose diffuse. A l'auscultation pulmonaire on découvrait des signes caractéristiques d'atteinte interstitielle et alvéolaire avec râles bulleux et crépitants fins, diffus. La température d'entrée était à 37°7.

La cuti-réaction à la tuberculine était négative ; la numération formule sanguine montrait une hyperleucocytose (12 700 globules blancs) avec 86 % de polynucléaires neutrophiles, 1 % d'éosinophiles. Il n'y avait par ailleurs pas d'anémie (5,31 millions de globules rouges et 16 g/100 ml d'hémoglobine). (voir tableau 1).

Une exploration fonctionnelle respiratoire ne fut pas pratiquée en raison de l'état dyspnéique de la malade. Les gaz du sang quant à eux (voir tableau 2) renaient cependant une hypoxie marquée (40 mm de Hg) avec hypocapnie (34 mm de Hg) et alcalose (pH à 7,48 ; CO₂ total à 57,7 volumes %). Une épreuve de diffusion du CO (tableau 3) sera pratiquée une semaine plus tard et affirmera la présence d'un trouble du transfert très important, la DLCO étant à 43 % de la valeur théorique.

Le bilan biologique de la polyarthrite fut pauvre quant à lui : facteur rhumatoïde négatif, test au Latex négatif au 1/10e, Waaler-Rose négatif au 1/4 ; recherche de cellules LE négative mais présence d'anticorps antinucléaires au 1/64e puis absence de ceux-ci à un examen suivant.

Les études électrophorétiques et le dosage des immunoglobulines (tableau 4) renaient une augmentation des α₂-globulines (17 %), une élévation plus modérée des γ-globulines (23 %) ; une élévation modérée des immunoglobulines IgM (270 mg/100 ml).

Enfin la recherche par immuno-électrophorèse d'un poumon de fermier, poumon des éleveurs d'oiseaux et aspergillose fut négative.

La notion d'une chrysothérapie antérieure appelait à des investigations d'ordre allergique et immunologique « dans le cadre du diagnostic des alvéolites allergiques (tableau 5).

Le dosage des IgE revint normal (50 U.I./ml), le taux des éosinophiles dans le sang de même que dans les crachats fut normal.

Il fut pratiqué un test direct de dégranulation des basophiles de la malade en présence d'ALLOCHRYSINE^R, BRUFEN^R et CATALGINE^R (test de SHELLEY) qui fut négatif pour ces trois produits.

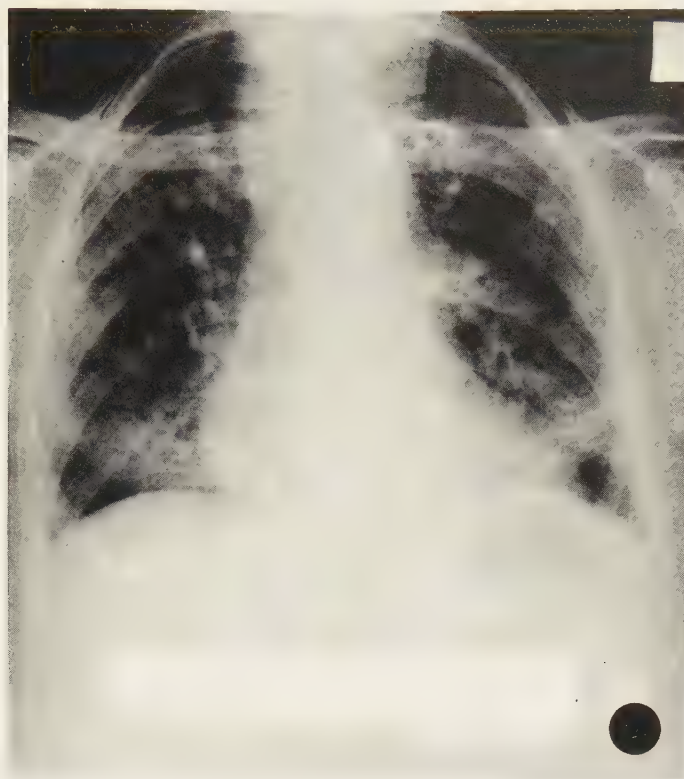
Par contre le test de transformation lymphoblastique (TTL) à l'ALLOCHRYSINE se révéla positif à deux reprises, à 12 % puis à 14 % (blastogénèse à la phyto-hémagglutinine à 70 % puis 60 % pour une concentration d'allochrysine de 100γ).

Enfin le test d'inhibition de la migration des leucocytes (TIML) montra une inhibition pour 20 γ et 40 γ d'ALLOCHRYSINE.

On se trouvait donc en présence d'une malade de 72 ans porteuse d'une polyarthrite rhumatoïde certaine et qui avait présenté une pneumopathie interstitielle aiguë sévère apparue à la suite d'une cinquième injection d'ALLOCHRYSINE.

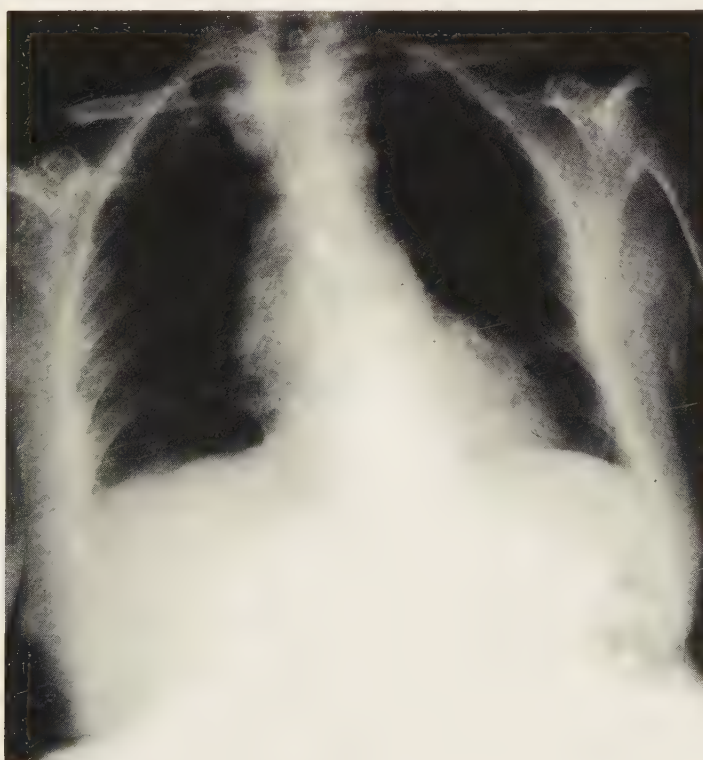
L'hypothèse d'un Poumon rhumatoïde fut rapidement écartée du fait des circonstances d'apparition et du fait de la très franche positivité des tests immunologiques évoquant un processus allergique vis à vis de l'allochrysine. Le seul problème qui restait imprécis concernant le type d'hypersensibilité en cause : le fait que la pneumopathie se soit développée plus de 24 heures après la dernière injection sensibilisante et le fait que le T.I.M.L. ait été positif plaident fortement en faveur d'une réaction d'hypersensibilité à médiation cellulaire.

Sur le plan évolutif l'arrêt des sels d'or associé à une corticothérapie allait apporter une guérison rapide de la malade avec un nettoyage sub total des lésions radiologiques après environ un mois de traitement.



1er cliché - Mme M... 5 juillet 1976 Phase initiale

Tableau d'insuffisance respiratoire aiguë.
Micronodulation parenchymateuse diffuse et
cardiomégalie associée.



2ème cliché - 22 juillet 1976 -

Résolution subtotale des images radiologiques après
17 jours de traitement. La surcharge présente au
niveau des champs pulmonaires correspond probablement
à une congestion vasculaire en rapport avec la
myocardiopathie avec persistance de la cardiomégalie.

Tableau 1 : Numérations Formules Sanguines

	.2.7.	6.7.	22.7	31.7
G.B. (par mm ³)	12 700	10 400	12 500	10 800
Polynucléai- res neutro- philes (%)	80	72	87	81
Eosinophi- les (%)	1	1	0	0
Basophiles	0	0	0	0
Lymphomono- cytes	13	27	13	19

Tableau 2 : Gaz du sang

	2.7.	15.7.	3.8.
pH	7,47	7,54	7,57
CO ₂ T	57,7 vol % 26 mEq/l	66,5 vol % 30 mEq/l	84 vol % 38 mEq/l
PCO ₂ mmHg	34	34,5	41,5
PO ₂ mmHg	40	50	62
BE	+ 3	+ 7	+ 14
SaO ₂	68 %	88 %	93 %

Tableau 3

TEST DE SHELLEY		
Test direct de dégranulation des basophiles du malade en présence d'un Antigène		
Témoin	4 %	
ALLOCHRYGINE	4 %	NEGATIF
BRUFEN	4 %	NEGATIF
CATALGINE	4 %	NEGATIF

Tableau 4

TEST DE TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE	
5.7.1976	2.8.1976
Antigène utilisé : PHA - Médicaments	Antigène utilisé : PHA-ALLOCHRYGINE
Résultat des cultures :	
I - TUBE TEMOIN : 1 %	I - TUBE TEMOIN : 1 %
II - Culture avec PHA : 70 %	II - Culture avec PHA : 60 %
III - Culture avec Antigène	III - Culture avec Antigène :
. CATALGINE 50γ : 8 %	
. BRUFEN 50γ : 3 %	
100γ : 2 %	
. ALLOCHRYGINE 100γ : 12 %	ALLOCHRYGINE 100 : 14 %

Tableau 5

TEST DE MIGRATION DES LEUCOCYTES (TIML)			
Recherche d'une sensibilisation par mise en évidence du MIF			
Antigène testé	Concentration	Index de Migration	Résultat
ALLOCHRYGINE	10 γ	0,79	PAS D'INHIBITION
	20 γ	0,70	INHIBITION
	40 γ	0,46	INHIBITION
ASPIRINE	50 γ	1,26	PAS D'INHIBITION
	100 γ	0,97	PAS D'INHIBITION
	200 γ	0,95	PAS D'INHIBITION
	300 γ	1,16	PAS D'INHIBITION
BRUFEN	60 γ	1,08	PAS D'INHIBITION
	120 γ	0,92	PAS D'INHIBITION
	240 γ	0,81	PAS D'INHIBITION

ELECTROPHORESE SUR ACETATE DE GLUCOSE

	g %	%	Taux normaux %
Albumine	35,2	47	60 - 65
α 1 glob.	3,7	5	3 - 5
α 2 glob.	12,7	<u>17</u>	6 - 9
β glob.	6	8	7 - 10
γ glob.	17,2	<u>23</u>	13 - 17

IMMUNOGLOBULINES

IgG : 1480 mg/100 ml
IgA : 300 mg/100 ml
IgM : 270 mg/100 ml
C3 : 60 (N = 80 mg/100 ml ± 15)
C4 : 45 (N = 30 mg/100 ml ± 15)

Complément : Activité hémolytique totale :
52 U (N = 50 U₅₀ % ± 15)

DIFFUSION (8.7.1976)

Diffusion Steaty State	Théorique		Réel	%
FCo	57 47	52	26	46 55 } 50 %
Diffusion-DLCo	17 10	13,5	7,3	43 73 } <u>54 %</u>

C H A P I T R E II

REVUE DE LA LITTERATURE DES ACCIDENTS PULMONAIRES DE LA
CHRYSOTHERAPIE

Les accidents de type allergique au cours de la chrysothérapie sont bien connus. On se doit de les prévenir ou de les dépister à leur extrême début. La peau, les muqueuses, le rein, le système hématopoïétique sont électivement touchés. Les accidents pulmonaires paraissent exceptionnels.

En 1932, peu après qu'il ait introduit en France l'usage des sels d'or dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, FORESTIER (41) constate la survenue de véritables "grippes ou bronchites auriques". Sur 70 observations de malades traités par l'aurothioglucoose (SOLGANAL B), il relève treize cas d'incidents pulmonaire dont neuf cas de façon frappante et quatre cas sous une forme moins caractérisée ("grippe aurique avec un élément bronchitique plus ou moins accusé"). Le plus souvent il s'agit de bronchites simples sans signe d'infiltration pulmonaire et parfaitement curable même quand on maintient le traitement.

Cependant FORESTIER décrit trois observations où l'atteinte de l'appareil respiratoire est nettement plus profonde :

- dans l'observation n° 1, il s'agit d'une femme de 69 ans traitée par 0,05 g de CRISALBINE puis 2,50 g de SOLGANAL B en solution aqueuse pour une polyarthrite rhumatoïde déformante sévère. C'est à l'arrêt du traitement après 14 mois de sels d'or qu'est apparue une bronchite intense avec fièvre élevée, toux incessante, expectoration mousseuse très abondante. La radiographie pulmonaire montrait alors des signes de "broncho-pneumonie ou de congestion pulmonaire du côté gauche".

Deux mois après l'épisode, la malade était cliniquement complètement guérie, mais à la radioscopie il persistait "des hiles élargis et un assombrissement

léger et diffus de la partie inférieure du champ pulmonaire gauche".

- l'observation n° II concerne une femme de 65 ans atteinte d'une P.C.R. évoluant depuis quatre ans et demi et comportant dans ses antécédents une toux chronique. Pendant un mois et demi un traitement est entrepris avec une dose totale de 2,40 g de SOLGANAL B en solution aqueuse. Au lendemain de la dernière injection de 0,25 g la malade va développer une pneumopathie hautement fébrile de la partie moyenne du poumon droit progressivement régressive en près de deux mois.

- la troisième observation est moins typique. Il s'agit d'un homme de 57 ans aux antécédents de polyarthrite non fébrile à localisation non symétrique, évoluant depuis dix ans et traitée par l'aurothioglucoose en solution aqueuse. Au milieu du traitement est apparue une expectoration purulente. Huit jours après la dernière injection, soit après une dose totale de trois grammes, s'est développée une pneumopathie de la partie moyenne du poumon droit avec dyspnée, toux sèche, température élevée à 40° ayant persisté huit jours.

Une réserve doit être cependant faite quant à la signification de cette observation car l'expectoration du malade a révélé des pneumocoques, cause très probable de cette pneumopathie.

En 1950 GERNEZ-RIEUX (50) à propos d'un cas d'oedème pulmonaire aurique recensait dans une revue de la littérature seize cas antérieurs d'accidents pulmonaires à la chrysothérapie :

- les 13 cas de COSTE et FORESTIER (41);

- le cas d'EICHNORN (34) discutable d'un OAP terminal avec érythodermie chez un psoriasique survenu après cinq injections d'un sel d'or (TRIPHAL),

- le cas de J.J. VILLIERS (133) relatant une bronchite de caractère asthmatique au cours d'une chrysothérapie,,

- la statistique de HARTFALL, GARLAND et COLGIE de 1 sur 900 cas, à propos d'une hémoptysie de deux jours (58).

GERNEZ-RIEUX (50) décrit l'observation d'un cas d' "oedème pulmonaire" à début brutal, douze heures après la sixième injection de sels d'or, chez une femme de 58 ans porteuse d'une polyarthrite de l'épaule et exempte de toute affection des voies respiratoires ainsi que de toute tare cardiaque. La malade recevait 10 cg par semaine d'aurothiopropanol sulfonate de sodium (ALLOCHRYSSINE). Après une phase aiguë de six jours d'allure exsudative et fébrile, l'évolution s'est étalée sur plus de douze mois sans température. Les clichés pulmonaires montraient une image de "réticulite généralisée à l'aspect un peu plus flou aux bases qu'aux sommets".

L'hémogramme ne montra pas d'hyperleucocytose : le taux des éosinophiles du sang était à 2 %.

Par contre une intra-dermoréaction à l'or à 1 % (0,1 cc) fut positive avec rougeur et oedème dès la sixième heure, réaction maximale entre la 24ème et la 48ème heure.

Ceci faisait conclure l'auteur à une "manifestation typique de sensibilisation

aux sels d'or" entrant dans le cadre général de "la sensibilisation aux métaux lourds" (Arsenic, Bismuth, ...).

Il faut rapporter également le cas décrit par l'équipe argentine de VACCAREZZA en 1945 (131) d'un "syndrome de Loeffler" avec images pulmonaires micronodulaires survenu chez un malade aux antécédents familiaux et personnels d'atopie et traité par les sels d'or (aurothiosulfate de sodium ou GRISALBINE) pour une histoire pulmonaire apparemment tuberculeuse.

Après la quatrième injection est apparue une crise urticarienne ayant récidivé à la cinquième injection. C'est au lendemain de la sixième injection d'aurothiosulfate que s'est développé un état dyspnéique fébrile d'aggravation progressive avec toux sèche pénible, râles crépitants dans les bases, éosinophilie sanguine périphérique à 6 %, sans hyperleucocytose. Les radiographies pulmonaires vont montrer une image micro-réticulo-nodulaire diffuse progressivement régressive en deux mois après l'arrêt du traitement aurique. VACCAREZZA conclut à un phénomène d'hypersensibilité dû à l'or.

De même en 1948, SAVILAHTI (114) décrira chez une femme de 31 ans, sans antécédents pulmonaires notables et traitée pour une polyarthrite rhumatoïde par l'aurothiomalate de sodium (MYOCHRISINE) l'apparition d'un oedème pulmonaire avec de petits foyers pneumoniques survenant dans un contexte de toux persistante, hyperthermie, râles pulmonaires et dyspnée aiguë. Il était noté dans le sang périphérique une éosinophilie à 13 %.

Par ailleurs la malade présentait une éruption cutanée généralisée associée à des ulcérations buccales.

A l'arrêt de la chrysothérapie (dose totale de 1 g et l'administration de B.A.L., les manifestations d'intolérance disparurent en sept jours.

En 1950, DRUKKER (32) rapporte le cas d'un infiltrat pulmonaire droit fébrile et fugace chez un homme aux antécédents allergiques ayant reçu 60 mg d'une solution huileuse d'or pour le traitement d'une polyarthrite rhumatoïde. Il interprète cela comme un syndrome de Loeffler dû à l'or en raison du caractère labile de cet infiltrat, régressif en une semaine et associé à une éosinophilie transitoire à 36 %.

BJORKMAN (16) en 1953 décrit, chez une femme de 61 ans, atteinte d'une arthrite rhumatoïde modérée prédominant dans les genoux, le cas d'une réaction à la chrysothérapie alors entreprise.

Après une dose totale de 2,6 g étalée sur deux mois, et le lendemain de la dernière injection, est apparue une dyspnée avec toux sèche non productive et température élevée à 40°. La radiographie pulmonaire montra initialement la présence de petites opacités bilatérales prédominant dans les bases puis aboutissant à des infiltrats diffus dans les deux champs pulmonaires. Les éosinophiles dans le sang périphérique qui étaient initialement à 4 % montèrent de façon importante à 1200/mm³ pour 9000 globules blancs par mm³ (soit 13 %).

Après un bilan entièrement normal il fut conclu à une réaction allergique aux sels d'or et un traitement par l'ACTH améliora rapidement la symptomatologie. Quatre mois plus tard tout était rentré dans l'ordre.

En 1960, GARREL (46) rapporte le cas d'un "syndrome de Loeffler" avec décompensation cardiaque survenant chez une femme de 56 ans sans antécédents d'atopie ou d'allergie et traitée pour une polyarthrite rhumatoïde sérologiquement

positive par de l'aurothioglucose (SOLGANAL).

C'est vingt heures après la dernière injection de 50 mg de SOLGANAL, soit après une dose totale de 830 mg qu'est apparue une réaction dyspnéique sévère avec orthopnée. La malade était lors de son entrée à l'hôpital dans un état de détresse respiratoire aiguë et fébrile avec décompensation cardiaque associée. La radiographie montra des infiltrats diffus des deux poumons avec cardiomégalie. La biologie objectivait une hyperleucocytose avec 21 200 GB/mm³ et 31 % d'éosinophiles. Par ailleurs une éosinophilie était retrouvée dans l'expectoration. Ce n'est qu'après un traitement digitalo-diurétique et une corticothérapie intensive que les symptômes disparurent progressivement.

En 1965, MANNANOV (82) rapporte chez un homme de 40 ans atteint de polyarthrite chronique rhumatismale traitée par les sels d'or une pneumonie bilatérale à éosinophiles ayant débuté brutalement quatre jours seulement après l'instauration du traitement.

L'éosinophilie était majeure (63 %) ; l'amélioration fut rapide et l'évolution totalement régressive sur le plan clinique et radiologique en quatre semaines.

L'année suivante SIBORENKOV (119) cite l'observation reprise de MYELER (92) d'une femme de 40 ans porteuse de la même affection rhumatismale ayant présenté au cours du traitement par l'aurothiopropanol sulfonate calcique une pneumonie bilatérale fébrile et fugace avec éosinophilie majeure à 54,5 %.

Pour mémoire nous citerons la statistique de l'Empire Rheumatism Council (qui en 1961 rapporte sans autre précision un cas de pneumonie mortelle associée à une localisation cutanée. Signalons également les observations de Périartérite noueuse à forme pulmonaire survenant après chrysothérapie (SYMMERS - 127 ; DAVIES - 28 ; Mc LOMBS - 83.)

C'est à SOUQUET et BRUN (122) que l'on doit en 1974 la première observation complète du point de vue immunologique d'une miliaire pulmonaire éosinophilique au cours d'une chrysothérapie.

Les auteurs rapportent en effet l'apparition de manifestations respiratoires survenues chez une femme traitée par l'aurothiosulfonate de sodium (ALLOCHRYSINE) pour des polyarthralgies diffuses revêtant un rythme inflammatoire mais sans aucun signes radiologiques ou sérologiques.

Cette malade de 35 ans présentait un terrain allergique familial et personnel certain : urticaire et oedème de Quincke maternel ; toux spasmodique ayant nécessité une désensibilisation chez un fils ; antécédents personnels d'urticaire géant et oedème de Quincke ainsi que d'une érythrodermie après pénicillinothérapie.

C'est au lendemain de la septième injection d'ALLOCHRYSINE, soit après une dose totale de 500 mg que la malade va présenter brutalement une dyspnée d'effort d'aggravation progressive accompagnée d'une toux improductive et d'un mouvement fébrile à 38° - 38°5. Sur les clichés pulmonaires il était alors noté un aspect de miliaire à gros grains respectant les deux sommets associé à des zones infiltratives mal limitées axillaires et basales.

L'hémogramme retenait une discrète hyperleucocytose à 11 000 GB/mm³ avec éosinophilie à 10 %, cette éosinophilie était par ailleurs retrouvée abondamment dans l'expectoration de la malade.

Une étude de la fonction respiratoire a montré un trouble de diffusion avec un coefficient de diffusion de l'oxyde de carbone très abaissé (rapport DLCO/VA à

2,7 - chiffre théorique à 5,48, soit une diminution de 50 %).

Une biopsie pulmonaire a été pratiquée et l'examen histologique a montré la présence de "quelques signes d'alvéolite oedémateuse ou catarrhale" avec parfois au niveau des cloisons interalvéolaires des éléments de type plasmocytaire ou lymphocytaire. Par ailleurs il n'a pas été noté d'atteinte des parois bronchiques ou vasculaires ni de nécrose fibrinoïde.

Le bilan immunologique pratiqué fut démonstratif :

- IgE à un taux normal
- élévation modérée des IgA et IgM ainsi que des IgG à l'immunoélectrophorèse
- tests cutanés à l'allochrysine négatifs
- test de Schellley en présence d'allochrysine positif
- test de transformation lymphoblastique (TTL) à la thymidine tritiée positif (Allochrysine à 62,5 µg)
- enfin test d'inhibition des macrophages (TML) négatif.

Après une injection de corticoïde retard l'image miliaire disparut totalement et la guérison complète fut constatée un mois et demi après le début des troubles.

SOUQUET et BRUN évoquaient une origine immunoallergique à l'atteinte pulmonaire et faisaient entrer l'accident dans le cadre des granulomatoses pulmonaires médicamenteuses où les lésions sont secondaires à un phénomène d'Arthus (hypersensibilité du type III de la classification de GELL et COOMBS). Ce type d'hypersensibilité était retenu du fait de l'horaire semi-tardif par rapport à l'injection médicamenteuse, du caractère même à type d'alvéolite oedémateuse responsable du trouble de diffusion et de la positivité du TTL. Les auteurs concluaient cependant en disant que l'éosinophilie sanguine et celle des crachats, le test de Shelley à l'or semblaient militer en faveur d'une hypersensibilité de type I associée et ce, malgré l'absence de l'élévation des IgE.

En 1975 des auteurs japonais, MIYACHI, IWAI et Coll. (85) décrivirent deux nouveaux cas de "pneumopathies" survenant au cours d'une chrysothérapie.

Le premier cas concernait un homme de 47 ans aux antécédents asthmatiques qui présentait, au décours d'une chrysothérapie par l'aurothioglucose (1080 mg de SOLGANAL), une dyspnée d'effort avec toux sèche, sans épisode fébrile concomitant. Les clichés pulmonaires notaient la présence d'infiltrats interstitiels bilatéraux et confluent-prédominant au niveau des sommets et des champs moyens.

L'hémogramme révéla 5000 GB/mm³ avec 5 % d'éosinophiles. Le dosage des IgG, IgA et IgM fut normal.

Une EFR ne montra pas de modifications particulières.

Un test cutané à l'aurothioglucose fut négatif et il ne fut pas pratiqué d'étude immunologique. Enfin le diagnostic histologique de pneumonie interstitielle fut apporté par la biopsie pulmonaire.

L'arrêt de la chrysothérapie permit la disparition des signes fonctionnels et radiologiques.

Le deuxième cas décrit était celui d'un homme de 75 ans traité par l'aurothioglu-
 ucose pour des arthralgies du pied droit sans autre atteinte articulaire.
 Le malade développa après une dose totale de 1300 mg une dyspnée d'effort avec
 toux. La radiographie pulmonaire montrait la présence d'opacités interstitielles
 bilatérales et confluentes au niveau des champs moyens.
 Il n'y avait pas de température, pas d'éosinophilie sanguine, l'EFR était normale.
 La biopsie pulmonaire quant à elle affirmait enfin la présence d'une pneumonie
 interstitielle chronique. L'arrêt de la chrysothérapie et la prescription de
 corticoïdes apportèrent la régression des symptômes cliniques et radiologiques.

MIYACHI après une revue de la littérature japonaise rapporte six autres cas
 d'atteinte pulmonaire au cours de la chrysothérapie.

- un cas de MITANI et Coll. en 1971 chez une femme de 51 ans traitée par
 l'aurothioglu-
 ucose pour une polyarthrite rhumatoïde et qui développa une dyspnée
 d'effort avec température et réaction cutanée après une dose totale de 360 mg.
 L'infiltration pulmonaire diffuse initialement découverte disparut après arrêt
 des sels d'or et corticothérapie dans un délai de six mois.

- quatre cas décrits par NAKADA en 1972 pour des doses de 590 mg et 540 mg
 d'aurothioglu-
 ucose, de 330 mg d'aurothiomalate dans un autre cas et 920 mg
 d'aurothioglu-
 ucose et d'aurothiomalate dans un dernier cas.

Chaque malade présentait un état dyspnéique avec images pulmonaires diffuses.
 Seul un cas présent une éruption cutanée fébrile.

Les quatre malades outre l'arrêt de la chrysothérapie ont été mis sous corticoï-
 des et dans un délai variable de trois semaines à six mois, les images pulmonaires
 ont régressé.

Il est à noter que si dans deux cas la chrysothérapie avait été indiquée pour la
 présence d'une polyarthrite rhumatoïde, dans les autres cas cette thérapeutique
 a été prescrite d'une part pour des arthrites déformantes et d'autre part pour
 un asthme bronchique.

- un cas enfin en 1975 par KUDO et Coll. chez un homme de 61 ans traité
 par l'aurothiomalate pour un asthme bronchique. C'est après une dose totale de
 3000 mg que le malade présenta une dyspnée avec infiltration pulmonaire prédomi-
 nant dans les parties moyennes des poumons et progressivement régressive sous
 corticothérapie.

On doit enfin retenir que dans ces articles japonais aucune étude immunologique
 précise n'est notifiée.

Enfin, MIYACHI étudie chez huit cobayes recevant 2 mg de SOLGANAL en IV l'atteinte
 du parenchyme pulmonaire après 3, 24, 78 heures et huit jours.

On note alors une infiltration des parois et espaces alvéolaires par des leuco-
 cytes neutrophiles en même temps que l'apparition d'une hémorragie et d'un
 oedème intra-alvéolaire. Ces images sont ensuite rapidement suivies par une
 importante infiltration de cellules mononucléées envahissant au dernier stade
 les septa alvéolaires.

Plus récemment en 1976, WINTERBAUER (137) décrira deux observations troublantes résumées par JACQUOT (66) chez des malades traités par l'aurothiomalate de sodium (MYOCHRYSSINE) pour une polyarthrite rhumatoïde.

La première observation concerne une femme de 45 ans traitée pour une polyarthrite rhumatoïde évoluée par de l'aurothiomalate de sodium (MYOCHRYSSINE).

C'est après sept semaines de traitement soit une dose totale de 420 mg que la malade va accuser une toux notable non productive avec une dyspnée d'aggravation progressive.

Il n'y eut aucune réaction cutanée ni thermique.

La radiographie pulmonaire pratiquée montra une infiltration pulmonaire diffuse faisant porter le diagnostic de fibrose interstitielle diffuse. L'hémogramme notait une hyperleucocytose à 12 400 avec 5 % d'éosinophiles.

La biopsie pulmonaire révéla à l'examen histologique la présence d'une inflammation avec fibrose interstitielle diffuse. Les septa alvéolaires étaient atteints par une prolifération d'un tissu de fibrose avec de nombreux lymphocytes et cellules plasmiques. Par ailleurs il fut noté une hyperplasie des pneumocytes de type II.

Après arrêt des sels d'or et de hautes doses de corticoïdes, on nota une nette amélioration des symptômes pulmonaires et quatre mois après le début des symptômes le cliché pulmonaire était normal.

Un an plus tard, après un test cutané préliminaire avec 0,1 mg de thiomalate négatif, un essai de réintroduction des sels d'or fut entrepris. C'est à la troisième injection (5 mg - 10 mg - 15 mg) que la toux réapparut accompagnée de l'état dyspnéique.

Il est à noter qu'un TTL en présence de concentrations de 2, 4, 8, 15, 25 et 50 µg/ml de MYOCHRYSSINE fut négatif.

La deuxième observation décrite par WINTERBAUER concerne un homme de 71 ans traité par des injections d'aurothiomalate de sodium pour une arthrite de l'épaule. Après neuf injections de sels d'or (soit après une dose totale de 420 mg d'or) il apparut une toux sèche, une dyspnée d'effort, de la fièvre ainsi qu'une éruption cutanée diffuse. A l'entrée dans le service le malade était dans un état de détresse respiratoire modéré avec râles diffus dans les champs pulmonaires et une température à 38°3. Le cliché pulmonaire était caractérisé par une infiltration diffuse et asymétrique des poumons.

Mise à part une anémie, l'hémogramme comptait 9900 GB avec 4 % d'éosinophiles.

Une biopsie transbronchique sous bronchoscopie montra une infiltration importante des septa alvéolaires avec nombreuses cellules inflammatoires mononucléées.

Un traitement à base de prednisone permit le nettoyage des lésions radiologiques en trois semaines. Enfin un TTL en présence d'Allochrysine à concentration progressive dut négatif.

Dans les deux cas où une biopsie a été réalisée on doit noter que l'étude histologique du poumon au microscope électronique n'a pas retrouvé de dépôts d'or intracytoplasmiques comme ceux décrits dans les néphropathies auriques.

Enfin, tout récemment nous retiendrons le cas décrit par les Marseillais P. AUTRAN et Coll. (13) d'une miliaire pulmonaire allergique lors d'une chrysothérapie pour polyarthrite rhumatoïde.

C'est après la neuvième injection d'aurothiopropionatesulfonate de sodium (Allochrysine) soit après une dose totale de 0,95 g que sera découvert chez une malade de 53 ans une image de miliaire pulmonaire. La symptomatologie se résumait par un essoufflement important associé à une asthénie.

La malade était apyrétique, la numération formule sanguine montrait une hyperleucocytose (14 300 GB/mm³) avec 15 % d'éosinophiles (680/mm³). La sérologie rhumatoïde était négative et les radiographies du squelette ne montrèrent pas d'altération osseuse ou articulaire.

Le dosage des immunoglobulines se révéla normal, le taux des IgE était à 14 UIgE/ml.

- A l'exploration fonctionnelle respiratoire, les auteurs renaient un syndrome d'insuffisance respiratoire de type restrictif (amputation de la capacité vitale de 60 % de la valeur théorique ; amputation du volume résiduel ; capacité totale à 66 % de la valeur théorique ; VEMS à 74 %). Aux gaz du sang on notait une hypoxémie (PaO₂ à 79 mmHg) avec normocapnie (PaCO₂ à 38 mmHg).

Enfin le test de diffusion du CO en apnée révéla une diminution en valeur absolue comme en valeur relative du chiffre obtenu traduisant un trouble des échanges (rapport TLCO/TLCO théorique : 35 %).

- du point de vue anatomique une biopsie chirurgicale du poumon fut pratiquée. L'examen histologique révéla deux types d'altération :

- . des lésions d'aspect cicatriciel caractérisées par la présence de formations nodulaires de nature fibreuse et de siège endo-alvéolaire ou parfois endobronchiolaire terminal. Il était également noté une fibrose systématisée avec épaississement des cloisons interalvéolaires et métaplasie cubique du revêtement alvéolaire. Ces lésions pouvaient s'inscrire selon les auteurs dans le cadre d'un poumon rhumatoïde.

- . par ailleurs, on notait d'autres lésions plus récentes avec des foyers cellulaires riches en polynucléaires éosinophiles au niveau des septa et les parois vasculaires oedémateuses. A ce niveau il existait également des éléments lympo-plasmocytaires.

Enfin l'examen histologique retenait des lésions d'alvéolite catarrhale avec en certains champs une réaction plasmodiale. A cette inflammation granulomateuse focalisée et polymorphe on retenait dans les territoires moins lésés la présence des follicules lymphoïdes et un épaississement par une réaction lymphocytaire des cloisons septales.

En conclusion, le parenchyme pulmonaire paraissait profondément remanié par deux types de lésions étroitement intriqués. Certaines, cicatricielles, pouvant s'inscrire dans le cadre d'un poumon rhumatoïde ; d'autres, d'installation plus récente, caractérisées essentiellement par une importante éosinophilie probablement imputable à la chrysothérapie.

Enfin une étude approfondie au microscope électronique ne retiendra que la présence d'éléments lymphocytaires avec surtout des cellules "immunologiquement compétentes". L'immunofluorescence ne montrera que peu de choses si ce n'est la fixation, sur des cellules isolées à topographie pérbronchiolaire et périvasculaire, des immuns-sérum anti-IgG et IgM ; de même une fluorescence fut notée au niveau de certains éléments endo-alvéolaires et de quelques pneumocytes.

Le bilan immunologique pratiqué fournit les résultats suivants :

- recherche de précipitines antiallochrysine négative (méthode d'OUCHTERLONY 94).

- patch-test cutané avec l'allochrysine aqueuse à 2 % négatif.

- test de transformation lymphoblastique (micro-méthode radioactive du sang total) POSITIF mettant en évidence une diminution de la transformation blastique des lymphocytes de la malade par rapport aux lymphocytes du témoin, en présence de phytohémagglutinine aux doses utilisées. Par ailleurs, mise en évidence d'une transformation blastique des lymphocytes de la malade par rapport au témoin en présence d'allochrysine aux doses utilisées.

Après arrêt du traitement aurique et en associant une corticothérapie à doses régressives, le nettoyage des opacités nodulaires fut obtenu. Seules persistèrent des images réticulées témoin vraisemblables du processus de fibrose plus ancien auquel étaient venues se surajouter les images miliaires récentes liées au processus allergique dû au sel d'or.

C H A P I T R E I I I

ETUDE SYNTHETIQUE ET PROBLEME DIAGNOSTIQUE DE LA PNEUMOPATHIE AUX SELS D'OR

I - LA POSITION DU PROBLEME

Au cours d'une polyarthrite rhumatoïde, deux grands types de manifestations pulmonaires peuvent intervenir :

- d'une part des manifestations directement liées à la polyarthrite rhumatoïde, c'est le "poumon rhumatoïde".

- d'autre part des manifestations liées au traitement de la polyarthrite rhumatoïde lorsque ce dernier comporte une chrysothérapie.

1/ - Le Poumon rhumatoïde

C'est en 1948 que ELLNAN et BALL (36) introduisent le terme de "Poumon rhumatoïde" en décrivant trois cas d'images réticulo-nodulaires diffuses. Par la suite de nombreux auteurs ont étudié ces manifestations (26 - 132).

- a) La fréquence de l'atteinte pleuro-pulmonaire au cours de la polyarthrite rhumatoïde a été diversement appréciée. Le travail de VIGNON, TOURAINÉ, MEUNIER et collaborateurs portant sur une étude radiologique de 330 polyarthrites rhumatoïdes retrouve une fréquence faible (moins de 1 % des lésions constatées).

Le "poumon rhumatoïde" peut s'observer à tout âge. Il semble cependant plus fréquent à partir de la cinquantaine et sa prépondérance masculine semble généralement admise (65 à 70 % des cas).

La date d'apparition des lésions par rapport à la P.R. est variable ; cependant le plus souvent l'atteinte pulmonaire survient nettement après l'atteinte articulaire ; la survenue en dehors de tout contexte rhumatismal est exceptionnelle.

Enfin cette atteinte pleuro-pulmonaire se rencontre surtout au cours des formes graves dans un contexte de crises polyarticulaires fébriles avec fréquemment nodules sous-cutanés des poignets et des genoux, altération de l'état général, accélération importante de la vitesse de sédimentation et réactions sérologiques rhumatoïdes positives à un titre élevé.

b) Les signes cliniques d'appel sont assez pauvres et c'est l'examen radiologique systématique qui vient révéler l'atteinte pulmonaire. Cependant, parfois des signes cliniques sans caractère spécifique peuvent attirer l'attention sur l'appareil respiratoire : dyspnée, toux productive ou non, température, altération de l'état général, râles bronchiques à l'auscultation.

c) Les signes radiologiques peuvent être de trois types :

- des aspects réticulo-nodulaires et miliaires

. soit aspect de "fibrose" diffuse avec accentuation de la trame et densification périhilaire ;

. soit aspect de réticulation associée à des micronodules de taille inégale, cet aspect pouvant prédominer aux bases ou aux régions pulmonaires moyennes ou bien être disséminé ;

. à un stade de plus peut être réalisé le poumon en "rayon de miel" ou en "nid d'abeille".

- des aspects nodulaires correspondant à des opacités pulmonaires arrondies ou ovalaires, uniques ou multiples, habituellement de l'ordre de un à deux centimètres.

- enfin des épanchements pleuraux habituellement liquidiens et siégeant dans la grande cavité et d'importance variable.

d) L'exploration fonctionnelle respiratoire objective la discrétion du trouble restrictif ventilatoire des atteintes interstitielles rhumatoïdes alors qu'il est habituel dans les fibroses interstitielles communes.

Une étude précise de DESHAYES et Coll. en 1972 portant sur 91 dossiers montre la fréquence de la triade baisse de la compliance, hypoxie normo ou hypocapnique et trouble du transfert du CO (hautevent évocatrice d'une atteinte interstitielle). Cependant un syndrome obstructif peut être retrouvé et est alors beaucoup plus difficile à rattacher à la polyarthrite rhumatoïde étant donné l'âge moyen de ces malades.

e) L'évolution de ces lésions pulmonaires est très variable et très difficile à préciser. En règle les lésions de fibrose pulmonaire semblent d'assez bon pronostic, mais certaines formes rapidement évolutives ont été décrites. Ainsi les lésions peuvent rester longtemps stables ou régresser en laissant des images séquellaires, parfois aussi elles peuvent se compléter et s'étendre.

f) Le diagnostic du "poumon rhumatoïde".

Si l'on exige la preuve histologique qui représente la constatation du nodule inflammatoire, le "poumon rhumatoïde" est une localisation rare de la P.R. Ainsi les études histologiques pratiquées à partir d'une biopsie pleurale ou d'une biopsie pulmonaire montrent la présence d'une fibro-sclérose soit intralvéolaire soit péribronchique, sous-pleurale ou périvasculaire ; mais la seule altération anatomique caractéristique est la constatation du "nodule inflammatoire" constitué d'une plage centrale de nécrose fibrinoïde avec quelques éléments cellulaires dégénérés, entourée de cellules épithélioïdes à disposition palissadique elles-mêmes cernées d'une réaction inflammatoire subaiguë faite de lymphoplasmocytes et de macrophages.

Cependant la biopsie pleurale ou la biopsie pulmonaire ne sont pas réalisées de façon systématique, et le diagnostic devra donc éliminer un certain nombre d'affections que nous citerons rapidement :

- la tuberculose pulmonaire
- les pneumopathies infectieuses non spécifiques
- les cancers du poumon (à rechercher de parti pris)
- la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann
- les collagénoses (L.E.D., sclérodermie, périartérite noueuse ...)
- les fibroses pulmonaires surtout.

g) Il n'existe aucun traitement spécifique du "poumon rhumatoïde". Il semble cependant d'après les données de la littérature que la corticothérapie et la thérapeutique immuno-suppressive aient une action favorable au début mais que cette action s'épuise rapidement dans les formes sévères.

En somme, si devant la présence de manifestations pulmonaires au cours d'une polyarthrite rhumatoïde traitée par la chrysothérapie on puisse discuter l'exceptionnel "poumon rhumatoïde", il faut noter qu'il n'est pas dans le génie évolutif de ces lésions de régresser rapidement voire même totalement de façon spontanée ou sous corticothérapie. Rappelons que dans notre observation l'arrêt de la chrysothérapie et l'introduction de la corticothérapie ont transformé très rapidement une situation critique, fait peu compatible avec l'hypothèse d'une localisation pulmonaire de la polyarthrite rhumatoïde. De même dans l'observation privilégiée de SOUQUET, l'image de miliaire a rapidement régressé alors que les images surajoutées compatibles avec des lésions du "Poumon rhumatoïde" ont persisté malgré l'arrêt de la chrysothérapie et la corticothérapie associée.

2/ - Les accidents pulmonaires de la chrysothérapie : la Pneumopathie aux sels d'or.

C'est à partir de la revue de la littérature précédemment décrite, que nous tracerons le tableau de la pneumopathie aux sels d'or.

Nous avons ainsi découvert 35 cas de réaction pulmonaire survenus au cours d'une chrysothérapie (auxquels il faudrait ajouter celui de notre observation).

Mais si l'on étudie de plus près les observations décrites, on éliminera en premier lieu les manifestations purement bronchiques où le parenchyme pulmonaire ne semble pas atteint ; nous ne retiendrons donc pas :

- les dix cas de grippe ou "bronchite aurique" de COSTE et FORESTER ainsi que leur observation numéro III où la pneumopathie est manifestement due à un pneumocoque.

- le cas d'EICHNORN faute de preuve.

- le cas de J.J. VILLIERS () à manifestation purement bronchique.

Ainsi, abstraction faite de ces treize observations nous ne retiendrons que 22 cas suspects de pneumopathie aurique (auxquels bien sûr il faudra rajouter l'observation personnelle).

a) Données générales concernant le traitement et le terrain des malades

- La chrysothérapie a été instituée essentiellement pour une histoire rhumatologique (18 observations) le plus souvent pour une polyarthrite chronique rhumatismale (14 cas) cliniquement plus ou moins certaine et dont la preuve sérologique est rarement faite (Latex positif dans l'observation de GARREL (46) Dans 4 observations les sels d'or ont été administrés pour une autre affaire rhumatologique telle une périarthrite de l'épaule ou des arthralgies diverses. Notons d'emblée avec SOUQUET et BRUN (122) qu'il semble notoire que l'instauration d'une chrysothérapie en l'absence de signes inflammatoires caractérisés, expose à des accidents ou incidents plus fréquents.

- Enfin la chrysothérapie a pu être utilisée dans des pathologies pulmonaires ou bronchopulmonaires dans quatre cas (VACCAREZZA pour une tuberculose pulmonaire (131), asthme bronchique pour les auteurs japonais : 85).

Les sels d'or utilisés sont divers :

- . le plus souvent c'est l'aurothioglucoose ou SOLGANAL^R qui contient 50 % d'or (10 cas) ;

- . l'aurothiopropanol sulfonate de sodium ou ALLOCHRYSSINE^R contenant 30 % d'or (4 cas) ;

LES ACCIDENTS PULMONAIRES AUX SELS D'OR (Tableau I)

AUTEURS	AGE	SEXE	INDICATION D'UNE CHRYSOTHERAPIE		- NOMBRE D'INJECTION ou DOSE (mg) - PRODUIT	NATURE DE L'ACCIDENT PULMONAIRE	PREUVE IMMUNOLOGIQUE
			ANCIENNETE	P.C.R. GRAVITE			
COSTE-FORESTIER 1939 (41)	Obs. I 69 ans	F	2 ans	+++	50 mg CRISALBINE ^R puis 250 mg SALGONAL B ^R	Bronchite Pneumopathie fébrile	NON
	Obs. II 65 ans	F	4 ans 1/2	+++	2400 mg SALGONAL B	Pneumopathie fébrile	NON
VACCAREZZA 1945 (131)	28 ans	H			CRISALBINE ^R 6ème injection (550 mg)	Miliaire diffuse	NON
SAVILAHTI 1948 (114)	31 ans	F	1 an 1/2	+	MYOCHRYSSINE ^R 10 semaines (1060 mg)	Oedème pulmonaire Petits foyers pulmonaires	NON
GERNEZ-RIEUX 1950 (50)	58 ans	F			ALLOCHRYSSINE ^R 6ème injection (550 mg)	Image réticulaire bilatérale fébrile persistante	I.D.R. + NON
DRUKKER 1950 (32)		H			Suspension huileuse d'or (60 mg)	Syndrome de Loeffler	NON
BJORKMAN 1953 (16)	61 ans		4 ans	+	Sels d'or (2600 mg)	Pneumopathie bilatérale fébrile	NON

AUTEURS	AGE	SEXE	INDICATION D'UNE CHRYSOTHERAPIE			- NOMBRE D'INJECTION ou DOSE (mg) - PRODUIT	NATURE DE L'ACCIDENT PULMONAIRE	PREUVE IMMUNOLOGIQUE
			P.C.R. ANCIENNETE	GRAVITE	AUTRE			
GARREL 1960 (46)	56 ans	F	8 mois	+		SOLGANAL B ^R (830 mg)	Pneumopathie bilatérale	NON
MANNANOV 1965 (82)	40 ans	H	P.C.R.			4 jours après le début des sels d'or	Pneumopathie bilatérale	NON
SIBORENKOV 1966 (119)	40 ans	F	P.C.R.			AUROTHIOPROPANOL sulphonate calcique	Pneumopathie bilatérale fébrile	NON
MITANI 1971	51 ans	F	P.C.R.			AUROTHIOGLUCOSE (360 mg)	Pneumopathie fébrile	NON
NAKADA 1972 (85)	59 ans	F			ASTHME OSTEOARTHRITE DEFORMANTE	AUROTHIOGLUCOSE (590 mg)	Etats dyspnéiques avec IMAGES INFILTRATIVES DIFFUSES	NON
	57 ans	F				AUROTHIOGLUCOSE (540 mg)		
	38 ans	F	P.C.R.			AUROTHIOMALATE (330 mg)		
	16 ans	F	P.C.R.			AUROTHIOMALATE (920 mg)		
SOUQUET-BRUN 1974 (122)	35 ans	F	10 ans	+		7è injection ALLOCHRYSSINE ^R (500 mg)	Miliaire pulmonaire	OUI

LES ACCIDENTS PULMONAIRES AUX SELS D'OR

AUTEURS	AGE	SEXE	INDICATION D'UNE CHRYSOTHERAPIE			- NOMBRE D'INJECTION ou DOSE (mg) - PRODUIT	NATURE DE L'ACCIDENT PULMONAIRE	PREUVE IMMUNOLOGIQUE
			P.C.R.		AUTRE			
			ANCIENNETE	GRAVITE				
KUDO 1975 (85)	61 ans	H			ASTHME	AUROTHIOMALATE (3000 mg)	Infiltrats bilatéraux	NON
	47 ans 75 ans	H H			ASTHME ARTHRALGIES du PIED	SOLGANAL (1080 mg) SOLGANAL (1300 mg) —	Infiltrats bilatéraux Opacités diffuses	NON NON
WINTERBAUER 1976 (137)	45 ans	F	2 ans	++		MYOCHRYSSINE 7e sem. (420 mg)	Infiltrats pulmonaires diffus	NON
	71 ans	H			ARTHRITE SCAPULAIRE	MYOCHRYSSINE 9e inj. (325 mg)	Infiltrats diffus Température. Eruption	NON
AUTRAN 1976 (13)	53 ans	F	10 mois	+		10e injection ALLOCHRYSSINE (950 mg)	Miliaire pulmonaire	OUI
OBSERVATION PERSONNELLE	72 ans	F	9 ans	++		4e injection ALLOCHRYSSINE (200 mg)	Pneumopathie interstitielle	OUI

- . l'aurothiomalate de sodium ou MYOCHRYSLINE^R contenant 50 % d'or (4 cas) ;
- . l'aurothiosulfate de sodium ou CRISALBINE^R contenant 35 % d'or (1 cas) ;
- . enfin trois cas décrits où le produit aurique n'est pas précisé.

Les doses employées pour qu'apparaissent la symptomatologie pulmonaire sont extrêmement variables allant de 60 mg à 3 g (posologie souvent plus importante dans les observations les plus anciennes).

A partir de ces quelques observations l'étude de l'âge et du sexe des malades montre une prédominance féminine (15 femmes pour 7 hommes) mais on sait que les manifestations de la P.C.R. sont plus fréquentes chez la femme que chez l'homme (3/4 des cas chez la femme).

En ce qui concerne la polyarthrite rhumatismale l'ancienneté de la maladie est variable lors de l'instauration des sels d'or (de 8 mois à 9 - 10 ans) de même que l'importance des lésions.

Enfin l'âge des patients reste très variable également, mais il semble exister un maximum de fréquence vers 55-60 ans. -

Le terrain atopique n'est retenu que dans trois observations (VACCAREZZA : (13) DRUKKER : 32, SOUQUET et BRUN : 122) où il existe des antécédents allergiques cliniques personnels ou familiaux.

b) La symptomatologie de la pneumopathie aux sels d'or

1 - La latence d'apparition entre le premier symptôme et la dernière injection de sel d'or, est le plus souvent de cinq à dix semaines soit après cinq à dix injections du sel d'or. Cependant les premiers symptômes peuvent apparaître très précocément comme chez MANNANOV (82) ou très tardivement après 16 ou 17 semaines de traitement comme chez GARREL (46).

Nous voyons donc d'emblée que la dose totale administrée ne semble pas intervenir et que c'est plutôt le nombre d'"injections sensibilisantes" qui entre en ligne de compte.

2 - Le début de l'accident :

. Il est le plus souvent très brutal (5 observations) et survient en général le lendemain d'une injection de sel d'or. Il s'agit alors de l'apparition, dans un contexte fébrile constant avec température à 38° (parfois plus), d'une dyspnée en général intense accompagnée d'une toux quinteuse, spasmodique, peu productive. On peut même assister dans certains cas à une véritable détresse respiratoire aiguë avec défaillance cardio-vasculaire (GARREL : 46).

. Le début peut cependant apparaître de façon plus progressive avec dyspnée d'effort, toux sèche, signes bronchitiques évoluant souvent vers une aggravation secondaire des symptômes avec tachypnée, cyanose et souvent température.

. Enfin on retiendra le cas décrit par AUTRAN et Coll. (13) où ce n'est que de façon très insidieuse qu'est apparue une dyspnée, une altération de l'état général, sans contexte fébrile.

3 - Les examens cliniques et paracliniques

++ L'examen clinique, outre la présence possible de signes de défaillance respiratoire, montrera comme dans les pneumopathies médicamenteuses aiguës, la présence de râles fins crépitants localisés ou diffus associés parfois à des signes bronchiques.

++ La radiographie pulmonaire permet de noter divers types d'image.

. Il peut s'agir tout d'abord d'une image de condensation localisée ou diffuse évoquant une pneumopathie comme dans les cas de COSTE (41), MANNANOV (82), ou SIBORENKOV (119).

. Plus intéressantes sont les images d'oedème alvéolaire comme chez SAVILHATI (114) ou d'opacités diffuses réticulaires retrouvées le plus souvent et qui sont très évocatrices de pneumopathie interstitielle.

. Enfin, comme chez VACCARREZZA (131), chez SOUQUET (122) ou AUTRAN (13) il s'agit d'une image miliaire.
A noter l'intérêt particulier de l'observation d'AUTRAN (13) où des images de poumon rhumatoïde sont associées à l'image miliaire due aux sels d'or.

++ L'exploration fonctionnelle respiratoire n'a été réalisée que dans quelques observations (MIYACHI : 85 - SOUQUET : 122 - AUTRAN : 13). Le plus souvent elle est normale sauf dans le cas d'AUTRAN où on retient une amputation de la capacité vitale (60 % de la valeur théorique) vraisemblablement due aux lésions pulmonaires de la polyarthrite rhumatoïde.

L'étude des gaz du sang peut être soit normale, soit montrer une hypoxie en normocapnie. Mais l'élément le plus important est l'étude du coefficient de diffusion de l'oxyde de carbone qui, lorsqu'elle a été faite est très perturbée (SOUQUET : 122, MIYACHI : 85, AUTRAN : 13).

++ Enfin les études biologiques et immunologiques vont apporter un certain nombre de faits.

. L'exploration de base montre au niveau de la numération formule sanguine une leucocytose normale (VACCARREZZA : 131, BJORKMAN : 16, WINTERBAUER dans son cas n° II : 137, MIYACHI observation n° 1 : 85). Cependant dans sept observations le chiffre des globules blancs est élevé de 11 000 à 21 200. Si la numération des éosinophiles est normale dans quatre cas, par contre elle peut être modérément élevée ou même très élevée (comme dans

ETUDE BIOLOGIQUE ET IMMUNOLOGIQUE

AUTEURS	ENVIRONNEMENT ALLERGIQUE		ATOPIE IGE (UI/ml)	N F S		
	Antécédents cliniques	Allergie médicamenteuse		GR M/m3	GB /m3	EO %
VACCAREZZA (131)	Urticaire	Réaction sérique (anat. diphtérique)		3,73	9 200	6 %
SAVILAHTI (114)	0	0			17 100	13 %
GERNEZ-RIEUX (50)	0	0			N	2 %
DRUKKER (32)	+					36 %
BJORMAN (16)	0	0			9 000	13 %
GARREL (46)					21 200	31 %
MANNANOV (82)						63 %
SIBORENKOV (119)						54,5%
SOUQUET-BRUN (122)	+	Pénicilline	130	5,2	11 000	10 %
MIYACHI (85)	I				5 000	5 %
	II				12 000	1 %
WINTERBAUER	I	0	0		12 400	1 %
	II	0	0		9 900	4 %
AUTRAN (13)	0	0	14	3,97	14 300	15 %
OBSERVATION (98)	0	0	100	5,31	12 700	1 %

DES PNEUMOPATHIES AUX SELS D'OR

T E S T S I M M U N O L O G I Q U E S						Biopsie pulmon.
IDR (or)	Test de réin troductio	Shelley	Rosettes	TTL	TMML	
						-
* (1 %)						-
0		+	0	+(62,5µg)	0	OUI
0 (1 %)				0		OUI
						OUI
0 (1 %)	+ (3e inject.)					
0 (1 %)				0 (50 µg)		OUI
0 (2 %)	Recherche Pré cipitines à 1'ALLOCHRYSSINE=0			+		OUI
		0		+(200 µg)	+(20-40µg)	

les cas de MANNANOY : 82 et de SIBORENKOV : 119) aux alentours de 85 %.

- . Le bilan immunologique n'a malheureusement rarement été fait de façon complète et ce n'est que dans les observations récentes qu'il a été pratiqué (WINTERBAUER : 137, SOUQUET et BRUN : 122 : AUTRAN : 13).
- + Le dosage des immunoglobulines ne semble apporter que peu de chose puisque s'il fut élevé dans les observations de MIYACHI ou de SOUQUET et BRUN, il fut normal dans l'observation d'AUTRAN.
- + Le dosage des IgE a été retrouvé normal chez SOUQUET (260 mg/ml ou 130 U.I./ml de même que chez AUTRAN (14 U IgE/ml).
- + Plus intéressant est le bilan immunologique spécifique, mais celui-ci n'a été réalisé que dans de rares observations.
 - tout d'abord si l'IDR du sel d'or est le plus souvent retrouvé négative (AUTRAN : 13, MIYACHI : 85, SOUQUET et BRUN : 122, WINTERBAUER : 137), on retiendra un test cutané par IDR positif avec réaction après 48 heures dans l'observation de GERNEZ-RIEUX.
 - de même on retiendra le test de réintroduction positif pratiqué par WINTERBAUER chez son premier patient avec réapparition de la symptomatologie à la troisième injection.
 - Le test de transformation lymphoblastique a été réalisé dans quatre observations :
 - dans les deux cas de WINTERBAUER : (137) le TTL pour des doses de 50 µg d'Allochrysine fut négatif. Cependant ce test a été pratiqué lors de la régression des symptômes.
 - chez SOUQUET le TTL fut positif (62,5 µg) de même que chez AUTRAN.
 - Le test des Rosettes fut négatif dans l'observation de SOUQUET, seule observation où il fut pratiqué.
 - Etude de l'H.S. retardée : le T IML.
Ce test fut pratiqué seulement par SOUQUET et BRUN dans leur observation et fut négatif.
 - Le test de Shelley (ne permettant pas la discrimination des anticorps) fut pratiqué dans le cas de SOUQUET et BRUN et se révéla positif mais ce test est de réalisation et d'interprétation délicates.
 - Enfin une recherche des anticorps précipitants par la méthode de double diffusion d'OUCHTERLONY a été réalisée par AUTRAN (13) et s'est révélée négative.
- ++ Enfin les données histologiques par la biopsie pulmonaire lorsqu'elle a été réalisée apportent des renseignements intéressants (SOUQUET, WINTERBAUER : 137, MIYACHI : 85, AUTRAN : 13).

D'une part il est noté quelques lésions d'alvéolite catarrhale (SOUQUET : 122, AUTRAN : 13, WINTERBAUER : 137) mais surtout de façon plus constante la présence d'une atteinte au niveau des septa interalvéolaires d'une infiltration de cellules lymphoplasmocytaires et parfois même d'éosinophilies comme dans le cas d'AUTRAN (13). Enfin comme dans les deux observations de WINTERBAUER il existe à ce niveau une fibrose plus ou moins dense.

Il est à noter qu'il n'a jamais été retrouvé de granulomes avec cellules géantes multinucléées comme ce fut le cas dans l'alvéolite allergique extrinsèque typique que représente le poumon du fermier.

L'évolution de la pneumopathie aux sels d'or a été favorable dans tous les cas lors de l'arrêt de la chrysothérapie et souvent d'une corticothérapie associée. Les symptômes cliniques disparaissent rapidement en quelques jours et les images radiologiques se normalisent progressivement dans un délai variable ne dépassant souvent pas quatre mois. Il est à noter que sous traitement corticothérapique initial les lésions semblent régresser rapidement à l'arrêt des sels d'or.

L'ensemble de ces faits tend donc à prouver l'existence d'une pneumopathie induite par la chrysothérapie d'origine immuno allergique et traduite anatomiquement par la présence d'une fibrose interstitielle.

3/ Dans notre observation

L'accident de la chrysothérapie est donc apparu au cours du traitement pour une polyarthrite rhumatoïde biologiquement confirmée et évoluant depuis près de neuf ans chez une femme de 72 ans exempte de tout antécédent allergique. L'accident fut d'apparition très brutale, le lendemain de la cinquième injection d'ALLOCHRYSINE^R. Le tableau s'apparentait à celui d'un oedème aigu du poumon avec température à 38°. La radiographie pulmonaire objectivait des images de pneumopathie interstitielle typique avec hypoxie et hypocapnie. Il n'y a pas eu devant le mauvais état général de la patiente d'EFR, mais l'étude de la diffusion du CO a confirmé le bloc alvéolo-capillaire.

Si dans notre observation il n'y a pas eu de biopsie pulmonaire c'est du fait du très mauvais état général initial de la patiente puis de la régression rapide de la symptomatologie après corticothérapie et arrêt des sels d'or.

L'étude immunologique est particulièrement intéressante, car en dehors des observations récentes de J. SOUQUET et J. BRUN (122) et de AUTRAN (13) aucune preuve immunologique n'avait été fournie à l'appui du diagnostic de pneumopathie allergique aux sels d'or.

La présence d'un T.T.L. positif à l'Allochrysine à 4 % (Blastogénèse à la phytohémagglutinine = 70 %) et le test d'inhibition de la migration des leucocytes (TIML) qui montre une inhibition pour 20 γ d'Allochrysine prouve l'origine

immunologique de la pneumopathie.

Le déterminisme immunologique de cette pneumopathie grâce à notre observation peut être évoqué : si en effet le tableau radio-clinique évoque une allergie de type semi-retardée, la positivité du TTL et surtout du TIML paraissent symptomatiques d'une hypersensibilité retardée du type IV de GELL et COOMBS.

II - LES ACCIDENTS AUX SELS D'OR

La chrysothérapie introduite dans l'arsenal thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde par J. FORESTIER en 1929 reste toujours d'actualité.

En effet, bien que leur mécanisme d'action soit encore très mal connu, les sels d'or demeurent toujours le traitement de base de la polyarthrite rhumatoïde à son début.

1/ - Données générales

Le tableau suivant résume les principaux sels d'or utilisés en thérapeutique.

NOM PHARMACOLOGIQUE	NOM COMMERCIAL	TENEUR EN OR
- Aurothiopropanol sulfate de sodium	ALLOCHRYSINE	30 %
- Aurothiosulfonate de sodium	SANOCHRYSINE <u>CRISALBINE</u> (1)	37 %
Aurothiomalate de sodium	<u>MYOCHRISINE</u> (1)	50 %
Aurothioglucose	SOLGANAL	50 %
Aurothiomalate de calcium	CALCIUM AUROTHIO- MALATE	50 %
Aurothioglucamate de sodium	<u>MYORAL</u> (1)	64 %
Aurothiosulfide	SULFURE D'OR	86 %

(1) Disparition de la pharmacopée

En France on utilise essentiellement l'aurothiopropanol sulfonate de sodium ou ALLOCHRYSINE^R alors que dans les pays anglo-saxons c'est l'aurothiogluucose ou SOLGANAL^R qui est le plus utilisé.

L'ALLOCHRYSINE^R est utilisé en séries d'injections intramusculaires discontinues (d'1,10 gramme par série). Le rythme des injections est hebdomadaire et utilise une ampoule à 0,05 g pour les deux premières injections, puis une ampoule de 0,10 g pour les dix injections suivantes, soit 1,10 g en trois mois. Après un arrêt de trois mois, on réalise une nouvelle série de 1,10 g (soit deux séries par an). De nouvelles séries peuvent être faites dans les années suivantes si l'état clinique et biologique le nécessite. Certains auteurs après une première cure de 1,80 g la font suivre d'un traitement d'entretien à raison d'une injection de 0,10 g tous les 21 jours.

2/ - Les effets secondaires de la chrysothérapie et leur explication pathogénique.

a) Sur le plan général

- Description des accidents de la chrysothérapie.

Les effets secondaires de la chrysothérapie ont été décrits par divers auteurs et leur fréquence globale représente environ 32,3 % des cas. Nous citerons l'importante étude réalisée en 1966 par FREYBERG R.H. (42) et qui porte sur 7693 traitements par les sels d'or. Nous retiendrons également l'article récent de SERRE H., SANY J., ROSENBERG F. (117) où ces auteurs analysent les 69 cas d'incident de la chrysothérapie instituée chez 210 malades atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Les effets secondaires des traitements auriques sont divers.

- Par ordre de fréquence les accidents cutanés sont les plus souvent rencontrés (au moins 50 % des cas d'accidents à la chrysothérapie). Le plus souvent il s'agit d'un érythème prurigineux diffus ou localisé, parfois d'un prurit isolé, plus rarement de lésions urticariennes diffuses. Exceptionnellement il peut enfin s'agir de lésions d'érythrodermie.

- En deuxième lieu les sels d'or peuvent donner des accidents rénaux (20 % des cas d'accidents auriques). Généralement il s'agit d'une protéinurie isolée découverte par l'examen systématique des urines réalisé avant chaque injection. Dans la majorité des cas la protéinurie est inférieure ou égale à 0,5 g par litre et ne s'accompagne pas de perturbations des fonctions rénales. Cette protéinurie est en général régressive à l'arrêt du traitement, et toute persistance au cours d'une P.R. doit faire discuter la possibilité d'une amylose.

Plus rarement il peut s'agir d'un syndrome néphrotique dont l'installation apparaît souvent après la poursuite de la chrysothérapie malgré une protéinurie. Le syndrome néphrotique ne s'accompagne qu'exceptionnellement d'une insuffisance rénale et son évolution est constamment régressive, sans séquelle en un an en moyenne. Enfin la néphropathie anurique aurique d'évolution fatale est absolument

exceptionnelle.

Les études en microscopie optique et électronique montrent, qu'il y ait ou non des signes d'atteinte rénale, des dépôts d'or sous forme de particules denses dans les cellules tubulaires et les glomérules.

Enfin, au cours de la néphropathie aurique (protéinurie ou syndrome néphrotique), on note une glomérulopathie extra-membraneuse avec dépôts d'immuns-complexes comportant des IgG, des IgM et C3 (immunofluorescence).

- Les accidents digestifs représentent environ 20 % des cas. Le plus souvent il s'agit d'une stomatite, parfois d'une diarrhée. D'autres manifestations digestives peuvent survenir mais elles sont tout-à-fait exceptionnelles (lichen plan buccal, colite hémorragique, ictère ...):

- Les accidents hématologiques au cours de la chrysothérapie méritent d'être connus. Des accidents hématologiques sévères bien que rares peuvent apparaître : purpura thrombocytopénique isolé, neutropénie, parfois anémie de même que pancytopenie liée à une aplasie médullaire.

Si de tels accidents demeurent exceptionnels, la présence d'une éosinophilie élevée peut être plus fréquemment rencontrée.

SERRE H. et Coll. (117) retrouvent dans près d'une fois sur quatre une éosinophilie entre 4 et 17 % chez les sujets atteints d'une intolérance clinique à la chrysothérapie ; par ailleurs ils notent que dans un groupe de sujets parfaitement tolérants une éosinophilie discrète de l'ordre de 5 % dans 38 % des cas. Pour certains auteurs la fréquence de l'éosinophilie au cours de la chrysothérapie est de 40 %. Dans près de la moitié des cas cette anomalie est isolée (45 % des cas) et dans les autres cas (55 % des cas) elle accompagne ou précède une intolérance le plus souvent cutanée aux sels d'or. Par ailleurs ces auteurs signalent la fréquente augmentation du taux des IgE associée à l'éosinophilie, celle-ci cédant quelques mois après l'arrêt de la chrysothérapie.

- Signalons également la possibilité d'accidents neurologiques au cours de la chrysothérapie. Ceux-ci sont rares, très polymorphes (neuropathies sensitivo-motrices, polyradiculonévrites type Guillain-Barré ...). A de rares exceptions l'évolution est favorable dans un délai moyen de quatre mois.

- Enfin la chrysothérapie peut induire d'autres effets secondaires : poussée fébrile après une injection de sel d'or imposant la recherche d'un lupus érythémateux méconnu ; accentuation des douleurs articulaires parfois ; manifestations ophtalmologiques possibles avec soit des dépôts cornéens parfaitement tolérés, soit une kératite avec ulcération cornéenne imposant l'arrêt de la chrysothérapie.

Notons en dernier lieu que les accidents que nous avons cités peuvent être associés dans certains cas. Enfin, il faut aussi signaler que l'on ne retrouve pas de cas d'accidents pulmonaires au cours des études effectuées portant sur 313 cas d'accidents aux sels d'or (Empire Rheumatism Council : 37 ; JAFFRES R. : 67 ; LOUYOT P. et Coll. : 79 ; RENIER J.C. et BOASSON L. : 102 ; SERRE H. ; SANY J. et ROSENBERG F. : 117).

~ Le mécanisme des accidents de la chrysothérapie.

Au cours de ces cinquante dernières années, le mécanisme de l'hypersensibilité aux sels d'or a reçu des interprétations successives selon les idées du moment.

Les travaux effectués sur le métabolisme de l'or montrent l'existence d'une accumulation du produit dans l'organisme variable selon les individus, certains étant hypo-excréteurs, d'autres hyper-excréteurs (FREYBERG R.H. : 42 ; LAWRENCE J.S. : 73).

Cependant si dans certains cas l'intolérance aux sels d'or pourrait relever d'une cause toxique directe sur les cellules (comme pour certains accidents rénaux ou neurologiques observés autrefois au décours de posologies hebdomadaires et totales très élevées d'or), la majorité des effets secondaires rencontrés actuellement en dehors des dépôts cornéens ne relèvent vraisemblablement pas de ce mécanisme.

En effet la plupart des auteurs pensent que l'intolérance aux sels d'or relève d'un mécanisme immunologique, ce que corroborent les données immunologiques actuelles (DENMAN E.J. et DENMAN A.M. : 29).

Administré en solution par voie veineuse, l'or contracte une liaison rapide (en 5 minutes) et précoce (Mac QUEEN R.H. et DYKES P.W. : 84) d'une part avec le sérum-albumine (dans la proportion de 75 %), d'autre part avec les Alpha-1 et Bêta-globulines (25 %). Après son passage dans le sang, l'or va se fixer sur les tissus mésenchymateux et plus spécialement dans le système réticulo-endothélial. On le retrouve ainsi dans la rate, le foie, le rein, la peau, les muscles et les tendons, le poumon, le pancréas, la moelle des os, l'encéphale et le LCR. Cependant, il faut rappeler l'affinité particulière de l'or pour les cellules de Küpfer du foie et pour le rein ainsi que les synoviales articulaires lorsqu'elles sont enflammées.

- L'élimination de l'or se fait très lentement à plus de 80 % dans les urines. Cette lenteur d'élimination explique l'accumulation de l'or dans les tissus et l'on admet que 80 % de l'or métal injecté restent dans l'organisme tant que dure l'administration. Il y reste longtemps après et sa présence a pu être décelée dans les organes trois ans après l'arrêt du traitement.

Cliniquement, le caractère de l'hypersensibilisation au sel d'or est marqué par :

- l'apparition de ces signes est précoce, tantôt entre la deuxième et la sixième injection médicamenteuse, tantôt, mais moins souvent, entre la sixième et la douzième injection. Certains auteurs fixent ce début entre le vingtième et le trentième jour du traitement.

- les doses déclenchantes sont faibles, de l'ordre de 25 à 50 mg, et la dose totale, bien que variable, reste souvent elle-même faible (52,4 % des

effets secondaires observés sont survenus pour une dose d'or métal inférieure à 0,33 g dans les cas étudiés par H. SERRE : 117). De plus les travaux étudiant les relations entre les taux sanguin et urinaire d'or et les accidents de la chrysothérapie donnent des résultats contradictoires (LAWRENCE J.S. : 73).

Ainsi ces données (survenue précoce de certains accidents, association fréquente d'une éosinophilie, présence d'immuns-complexes au cours de la néphropathie aurique) permettent de penser que la majorité des effets secondaires de la chrysothérapie relève d'un mécanisme immunologique.

DENMAN (29) sur douze accidents de la chrysothérapie note sept tests de transformation lymphoblastique en présence d'or positifs. Par ailleurs, il retrouve un T.T.L. positif chez douze sujets n'ayant pas de signe d'intolérance à l'or, mais ce malade réalisera quelques mois plus tard une intolérance cutanée. Cependant, pour LOUYOT (78) le test de transformation lymphoblastique en présence d'or peut être positif dans 30 % des cas de chrysothérapie bien tolérée. LOUYOT (78) sur une série de 26 cas d'incidents de la chrysothérapie peut préciser le type de réaction immunitaire en cours chez douze malades :

- dans trois cas il s'agit d'une hypersensibilité immédiate (type I) avec positivité du test de Shelley, notamment au cours d'urticaire ;

- dans cinq cas il s'agit d'une hypersensibilité retardée (type IV) avec positivité du TTL et du test d'inhibition de la migration des leucocytes en présence d'or. Ainsi selon cet auteur l'intervention d'une immunité à médiation cellulaire serait nette au cours des accidents cutanés d'allure eczémateuse et dans un cas de stomatite ;

- enfin dans quatre observation les explorations immunologiques suggéreraient une association d'une hypersensibilité de type I et de type IV.

L'accident d'intolérance aux sels d'or apparaît donc comme l'expression d'une allergie : le complexe or-protéine dans le sang circulant constitue un facteur antigénique capable de susciter la formation d'anticorps plasmatiques, tandis que les anticorps tissulaires naissent vraisemblablement à l'échelon réticulo-endothélial.

Les explorations immunologiques semblent militer en faveur d'une hypersensibilité retardée (de type IV) avec possibilité d'association à une hypersensibilité immédiate (de type I).

b) Sur le plan pulmonaire

Si le mécanisme des accidents généraux aux sels d'or commence à être élucidé, la pathogénie des accidents pulmonaires reste inexpliquée du fait de la trop grande rareté de ceux-ci.

Les explorations immunologiques pratiquées sont hélas rares puisque nous n'en avons les résultats que dans cinq observations (les plus récentes).

Le T.T.L. fut retrouvé positif dans trois observations (y compris la nôtre). On retiendra un test de Shelley positif (observation de SOUQUET et BRUN) et un T.I.M.L. positif dans notre observation. Enfin le dosage des IgE pratiqué

dans trois observations fut normal.

Ainsi si dans certains cas, on peut évoquer la présence d'une hypersensibilité de type I associée (comme chez SOUQUET où il existe une hyperéosinophilie et un test de Shelley positif), la positivité du T.T.L. et surtout du T.I.M.L. paraissent symptomatiques d'un HSR* (type IV de GELL et COOMBS) ceci en accord d'ailleurs avec les constatations réalisées pour les accidents généraux.

III - LES DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

La présence de ces accidents pulmonaires est importante à connaître non seulement pour en faire le diagnostic et les traiter, mais surtout pour les prévenir.

1/ - Prévention

En effet tout d'abord certaines précautions sont indispensables lors de l'institution de la chrysothérapie.

- En premier lieu certaines contre-indications doivent être respectées : maladies hématologiques, rénales, neurologiques, dermatoses évolutives, affections digestives ou hépatiques, présence d'anticorps antinucléaires ou à fortiori anti-ADN à un titre significatif (polyarthrite lupique).

- Les modalités pratiques du traitement sont variables :

+ pour LOUYOT (79), les doses doivent être modérées au départ et compte tenu du délai moyen dans lequel surviennent les incidents, on injecte 25 mg (0,025 g) d'aurothiopropanol sulfonate de sodium (ALLOCHRYSINE) tous les cinq à sept jours par voie intramusculaire pendant cinq ou six semaines en surveillant la peau, les urines (recherche d'albuminurie avant chaque injection), de l'hémogramme tous les dix jours. A la sixième semaine la dose hebdomadaire est portée à 50 mg pendant cinq ou six semaines, bien tolérée elle est maintenue ou élevée à 100 mg par semaine en fonction du potentiel évolutif de la polyarthrite. Après six mois de traitement, on poursuit le traitement selon le principe de FREYBERG (42) à raison de 100 mg tous les vingt jours jusqu'à un total de 2 à 2,50 g d'or.

+ d'autres auteurs réalisent une cure classique avec deux injections de 50 mg puis 17 injections de 100 mg puis établissent un traitement "d'entretien" à raison de 100 mg d'ALLOCHRYSINE^R tous les 21 jours chez l'adulte. Il est essentiel selon SERRE (117) de ne pas dépasser chez l'adulte 100 mg d'ALLOCHRYSINE^R par injection ; de même pendant la cure, le rythme des injections ne doit pas dépasser une par semaine.

Ces précautions permettraient de limiter considérablement le risque d'effets secondaires, sous couvert bien sûr d'une surveillance clinique rigoureuse.

* Hypersensibilité retardée.

+ A Lyon, VIGNON G. utilise le protocole suivant : injections I.M. par semaine, les deux premières à 50 mg, les dix suivantes à 100 mg soit 1,10 g en trois mois. Arrêt de trois mois, puis nouvelle série de 1,10 g en trois mois, soit deux séries par an. De nouvelles séries peuvent être faites dans les années suivantes si l'état clinique et biologique le nécessite.

2/ - Traitement curatif

L'attitude à prendre dépend de la forme et de l'intensité de l'intolérance :

- ou bien l'incident semble mineur (fébricule brève, arthralgie focale fugace, prurit éphémère), le traitement peut être poursuivi à doses faibles.

- ou bien l'incident n'était pas alarmant, on espace les doses de 15 à 20 jours parce que l'intensité de la polyarthrite réclame la chrysothérapie.

- ou bien l'incident est de type majeur et exige l'arrêt du traitement.

Du point de vue thérapeutique on utilise dans les formes graves :

- soit les corticoïdes qui agissent comme anti-allergiques mais qui ne doivent être donnés que pendant un laps de temps aussi court que possible. Nous avons vu que lors des pneumopathies ils ont été utilisés de façon systématique avec un effet souvent très favorable.

- soit plus rarement des médications majeures visant à déplacer l'or fixé en excès sur les protéines des tissus malades. Ces chélateurs comprennent d'abord le Dimercaprol (BAL) à raison de 3 mg/kg, assez souvent mal supporté, puis l'acide éthyline-diamino-tétra-acétique (E.D.T.A.). La D-pénicillamine proposée par ailleurs comme thérapeutique de base de la polyarthrite jouit également d'un effet chélateur.

En conclusion, bien que le mécanisme d'action des sels d'or demeure mal connu, leur efficacité est remarquable au cours de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte et de l'enfant. Les meilleurs résultats (peuvent aller jusqu'à une résolution complète des signes rhumatismaux) s'observent dans les deux premières années d'évolution. Ces effets heureux existent dans 80 % des cas environ mais ne durent que de six mois à trois ans après l'arrêt du traitement. Plus le malade vieillit, plus les rechûtes se répètent et plus les sels d'or perdent de leur action.

Les effets secondaires de la chrysothérapie sont observés dans 25 à 32 % des cas selon les auteurs et nécessitent souvent l'arrêt de la thérapeutique.

Ainsi la chrysothérapie doit être instituée dans les formes de polyarthrite rhumatoïde dans ses premières années d'évolution. Une surveillance stricte est nécessaire, le traitement doit être arrêté en cas de prurit ou d'éruption, d'albuminurie persistant plus de huit jours, d'anémie ou de purpura et ne doit plus être reprise si l'on veut éviter tout risque d'accident grave.

C O N C L U S I O N

La pathologie iatrogène ne cesse de se développer et semble affecter avec prédilection l'appareil respiratoire, la liste des médicaments susceptibles d'être en cause s'allongeant au fil des années.

Une observation de pneumopathie allergique à un sel d'or (l'ALLOCHRYSINE^R) a été le point de départ de ce travail qui se décompose en deux parties :

1 - La première partie fait le point de nos connaissances actuelles sur les pneumopathies allergiques médicamenteuses rappelant les aspects cliniques, radiologiques, fonctionnels, immunologiques et histopathologiques de ces affections et décrivent trois principaux types cliniques distincts :

- . les pneumopathies médicamenteuses aiguës,
- . les pneumopathies médicamenteuses chroniques,
- . les alvéolites allergiques par inhalation médicamenteuse.

2 - La deuxième partie est consacrée à l'étude de la pneumopathie aux sels d'or à partir d'une observation personnelle et d'une revue de la littérature.

Cette pneumopathie est d'origine allergique et paraît provoquée par des réactions d'hypersensibilité à médiation cellulaire. Elle peut être à l'origine des tableaux cliniques graves mais réversibles après l'arrêt de la chrysothérapie et sous corticothérapie. Elle peut enfin soulever des problèmes diagnostiques avec les localisations pulmonaires de la polyarthrite rhumatoïde.

Le Président de la Thèse

Dr. M. PERRIN-FAYOLLE

Vu, le Directeur de l'U.E.R.
Sud-Ouest

Vu et Permis d'Imprimer
LYON, le 20 MARS 1978

Le Président de l'Université Claude BERNARD
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales

Professeur J. NORMAND

D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ACUTE LEUKEMIA GROUP B.
Acute lymphocytic leukemia in children. Maintenance therapy with Methotrexate administred intermittently.
J.A.M.A. 1969, 207, 923.

- 2 - AKOUN G.
Les alvéolites allergiques extrinsèques
I - leurs aspects cliniques
Sem. Hôp. Paris 1974, 50, 29, 2017-2023.
II - Leurs aspects étiopathogéniques
Sem. Hôp. Paris 1974, 50, 30, 2093-2103.

- 3 - AKOUN G., DEPIERRE A., AKOUN J.
Les pleuropneumopathies immuno allergiques médicamenteuses.
Rev. Prat. 1971, 21, 23, 3516-3521.

- 4 - AKOUN G., DUVALDESTIN P.
Les granulomatoses pulmonaires d'origine médicamenteuse.
Rev. tuberc. 1972, 36, 5, 785-804.

- 5 - AKOUN G., GALLOUEDEC Ch., HORFORD STEVENS V., BROCARD H.
La miliaire pulmonaire immuno allergique à la poudre de post-hypophyse.
Press. Med. 1971, 79, 30, 1396.

- 6 - AKOUN G., HUCHON G., HERSON S.
La pathologie respiratoire iatrogène.
Ann. Med. int. 1976, 127, 8-9, 644-655.

- 7 - AKOUN G., HERSON S., HUCHON G., MARSAC J.
A propos d'un cas de fibrose pleuro-pulmonaire due au méthylsergide.
Rev. franç. mal. resp. 1967, 4, 463-466.

- 8 - AKOUN G., HERSON S., HUCHON G., MARSAC J.
Les fibroses pleuro-pulmonaires du méthylsergide.
Sem. hop. Paris, Thérap. 1976, 52, 1, 9-13.

- 9 - ANDRE R., ROCHANT H., DREYFUS B., DUHAMEL G., ET PECHERE J.C.
Fibrose interstitielle diffuse du poumon au cours d'une maladie de Hodgkin traitée par des doses élevées d'ENDOXAN^R.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 1967, 118, 1139.

- 10 - ARONOW R., PAOUL S.D. and WOOLLEY P.U.
Childhood poisoning and unfortunate consequence of Methotrexate availability.
J.A.M.A. 1972, 219, 321-324.
- 11 - ARTHUS M.
De l'anaphylaxie à l'immunité.
Masson ed., Paris 1972.
- 12 - ATWELL R.J., PRIOR J.A.
Allergic pneumonitis during chemotherapy for tuberculosis ; report of 2 cases due to P.A.S. acid.
Ann. intern. Med. 1955, 42, 190.
- 13 - AUTRAN P., GARBE L., POMMIER DE SANTI P., BARALIS G. et CHARPIN J.
Un cas d'accident rare de la chrysothérapie : une miliaire pulmonaire allergique.
Rev. Franç. Mal. Resp. 1977, 5, 7-8, 713.
- 14 - BELL R.J.M.
Pulmonary infiltration with eosinophils caused by chlorpropamide.
LANCET, 1969, 1, 1249-1250.
- 15 - BENDIYEN G. et SØBORG M.
A leucocyte migration technique for in vitro detection of cellular hypersensitivity in man;
Danish M. Bull. 1969, 16.
- 15 bis - BENVENISTE J.
Définition expérimentale d'un rôle nouveau de l'IgE. Déclenchement immunologique de la disparition des immuns complexes.
Nelle Presse Med. 1973, 2, 703-706.
- 16 - BJORMAN S.E.
A case of severe allergic pulmonary reaction to gold.
Acta Allergol. 1953, 6, 304-311.
- 17 - BURGHER L.W., KASS I. and SCHENKEN J.R.
Pulmonary allergic granulomatosis : a possible drug reaction in a patient receiving cromolyn sodium.
Chest, 1974, 66, 1, 84-86.
- 18 - BUTIKOFER E., WECK A.L. and SCHERRER M.
Pituitary snuff taker's lung.
Schweiz Med. Wochr., 1970, 100, 3, 97.
- 19 - CALDWELL J.R., PEARCE D.E., SPENCER C., LEDER R. and WALDMANN R.H.
Immunologic mechanisms in hypersensitivity pneumonitis.
J. Allerg. Clin. immunol., 1973, 52, 225-230.

- 20 - CLARYSSE A.M., CATHEY W.J. and CARTWRIGHT G.E.
Pulmonary disease complicating intermittent therapy with methotrexate.
J.A.M.A., 1969, 209, 1861.

- 21 - COLLINS J.V. and THOMAS A.L.
Pulmonary reaction to furoxone.
Postgrad. Med. J., 1973, 49, 573, 518-520.

- 22 - CORTHEZ L.M., and PANKEY G.A.
Acute pulmonary hypersensitivity to furazolidone.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1972, 105, 5, 823.

- 23 - CRUCHAUD S., FREI P.C.
Demonstration of specific antibodies on human circulating lymphocytes.
Int? Arch. Allergy 1967, 31, 455.

- 24 - CULLINAN S.A. and BOWER G.C.
Acute pulmonary hypersensitivité to carbamazepine.
Chest, 1975, 68, 4, 580-582.

- 25 - CUTHBERT R.J.
Loeffler's syndrome occurring during streptomycin and P.A.S. therapy.
Brit. Med. J., 1954, 2, 398.

- 26 - DADI F., BENDERSKY N., PALLARDY G.
Les manifestations pulmonaires au cours des polyarthrites rhumatoïdes.
J. Radiol.Electrol. 1974, 55 , 1, 25-30.

- 27 - DAVID R.B. - ANDERSON H.A. and STICKLER G.E.
Nitrofurantoin sensitivity : report of child with chronic inflammatory lung disease.
Amer. J. Dis. Child 1968, 116, 418-421.

- 28 - DAVIES P.D.B.
Drug induced lung disease.
Brit. J. dis. Chest, 1969, 63, 57-70.

- 29 - DENMAN E.J. and DENMAN A.M.
Lymphocyte transformation test and gold hypersensitivity.
Ann. Rheum. Dis. 1968, 27, 582.

- 30 - DE WECK A.L.
Drug reactions in immunological diseases.
Vol. I., p. 415 (Max Samter, édit.) BOSTON 1971.

- 31 - DONLAN C.J. and SCUTERO J.Y.
Transiet eosinophilic pneumonia secondary to use of a vaginal cream.
Chest, 1975, 67, 232-233.
- 32 - DRUKKER S.
Loeffler's syndrom na goudinopuitingen.
Ned. T. Geneesk, 1950, 94, 1198-1200.
- 33 - DUVERNE J., VOLLE H., PERRET M.J., LAGNIER H. et BERARD J.
Miliaire pulmonaire par thésaurismose ou par allergie.
J. Franç. Méd. Chir. Thor. 1971, 25, 1, 69.
- 34 - EICHNORN M.
Cas de psoriasis traité par sel d'or (TRIPHAL). Mort par O.A.P. à l'occasion d'une érythrodermie généralisée.
Bull. Soc. fr. de Derm. et Syph. Séance du 15.1.1933, 40, 189-191.
- 35 - ELLIS R.V. and Mc KINLAY C.A.
Allergic Pneumonia
J. Lab. Clin. Med. 1941, 26, 1427-1432.
- 36 - ELLMAN P. et BALL R.E.
Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestations.
Brit. Med. J. 1948, 2, 816.
- 37 - EMPIRE RHEUMATISM COUNCIL
Gold therapy in rheumatoid arthritis. Relation of toxic reactions in gold therapy to improvement in rheumatoid arthritis.
Ann. Rheum. Dis. 1961, 20, 315-340.
- 38 - FALK M.S. et NEWCOMER V.D.
Loeffler's syndrome occurrence in two patients treated with penicillin in oils and wax.
J.A.M.A., 1949, 141, 21.
- 39 - FARNEY R.J., MORRIS A.H., ARMSTRONG J.D. and HAMMER Sam.
Diffuse pulmonary disease after therapy with Nitrogen Mustard, Vincristine, Procarbazine and Prednisone.
Amer. Rev. of Resp. Dis. 1977, 115, 135-145.
- 40 - FARID Z., BASSILY S. and HASSAN A.
Drug induced respiratory disorders.
Brit. Med. J. 1973, 2, 5867, 661-662.
- 41 - FORESTIER J., COSTE F. et BOURDERON J.
Accidents biotropiques dus à l'or. Réaction fébriles. Bronchite aurique.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 1932, 2, 1171-1178.

- 42 - FREYBERG R.H.
In Arthritis and allied conditions.
Hollander p. 302 - Lea and Fibieger, Edit. Philadelphie, 1966.
- 43 - FRIEGENBERG D.S., WEISS H. and KIRSHMAN H.
Migratory pneumonia with eosinophilia.
Arch. Intern. Med. 1967, 120, 85-89.
- 44 - FRIEMAN E.
Reactions to para-amino-salicylic acid. A case simulating infections mono-nucleosis with transient pulmonary infiltrate.
Amer. Rev. Tuberc., 1955, 72, 833.
- 45 - GALLOUEDEC Ch., AKOUN G., HOLFORD-STREYENS Y. et BROCARD H.
La miliaire pulmonaire immuno-allergique à la poudre de post-hypophyse.
J. Fr. Med. Chir. Thor., 1972, 26, 2, 107.
- 46 - GARREL M.
Löffler's syndrom. Report of a case associated with the administration of Aurothioglucose.
Arch. Intern. Med. 1960, 106, 874-877.
- 47 - GASCARD E., BOUTIN C., CARGNINO P. et GIRBAL J.P.
Infiltrat labile provoqué par un sulfamide retard.
Marseille Med., 1969, 106, 11, 891-893.
- 48 - GAYET J.
Valeur du test cutané à la pénicilloyl-polylysine pour le diagnostic biologique des allergies à la Pénicilline.
Thèse Lyon, 1967, n° 83.
- 48 bis - GELL P.G.H. et COOMBS R'.R.A.
Clinical aspect of immunology (2nd ed.)
Oxford-Blackwell, 1968.
- 49 - GERMOUTY J., DEMONET B. et TUFFERY-BOUSSINOSQ
Sur une fibrose pulmonaire secondaire à l'inhalation de poudre de post-hypophyse.
Rev. Tuber. Pneum., 1972, 36, 867.
- 50 - GERNEZ-RIEUX Ch., BRETON A., DELWAULLE P.
A propos d'un cas d'œdème pulmonaire allergique arique.
J. Franç. Med. Chir. Thor. 1950, 4, 213-214.
- 51 - GOLDSTEIN R.A. and JANICKI B.W.
Immunologic studies in nitrofurantoin induced pulmonary disease.
Med. Ann. D.C., 1974, 43, 115-119.

- 52 - GRABAR P. et BURTIN P.
Analyse immunoélectrophorétique.
A. Volume. Paris, Masson éd., 1960.
- 53 - GRAHAM J.R.
Methylsergide for prevention of headache : experience in five hundred patients over three years.
New-Engl. J. Med., 1964, 270, 67-72.
- 54 - GRAHAM J.R., SUBY M., LECOMPTE P.R., SADOWSKY N.L.
Fibrotic disorders associated with methylsergide therapy for headaches.
New. Engl. J. Med. 1966, 274, 359-368.
- 55 - HAILEY F.J., GLASCOCK H.W. and HEWITT W.F.
Pleuropneumonic reactions to nitrofurantoin.
New. Engl. J. Med. 1969, 281, 1087-1090.
- 56 - HALPERN B.N., KY N.T., ANACHE N. et col.
Diagnostic de l'allergie médicamenteuse in vitro par l'utilisation du test de transformation lymphoblastique.
Presse Med. 1967, 84, 1186
- 57 - HANSEN P.J. and PENNY R.
Pigeon breeder's disease : study of the cell mediated immuno-response to pigeon antigens by the lymphocyte culture technique.
Int. Arch. Allergy, 1974, 47, 498-507.
- 58 - HARTFALL S.J., CARLAND H.G. et COLDIE W.
Gold treatment of arthritis. A review of 900 cases.
The Lancet 1937, 233, 838-842.
- 59 - HASS W., MUNZENMAIRE R. und LOEWE K.R.
Beitrag zur Frage der nitrofurantoin-induzierten chronischen lungenfibrose.
Dtsch. Med. Wochr., 1973, 98, 1867-1871.
- 60 - HEARD B.E. and COOKE R.A.
Busulfan lung.
Thorax 1968, 23, 187.
- 61 - HEITZMAN E.R.
Lymphadenopathy related to anticonvulsivant therapy. Roentgen findings stimulating lymphoma.
Radiology 1967, 87, 311.
- 62 - HOWARD E.J.
Pulmonary reactions to nitrofurantoin.
New. Engl. J. Med. 1969, 280, 389.

- 63 - ISHIZAKA K. et ISHIZAKA T.
Identification of γ E antibodies as a carrier of reaginic activity.
J. Immunol. 1967, 99, 1187.
- 63 bis - ISHIZAKA K., ISHIZAKA T., CAMPBELL D.H.
Biological activity of soluble antigen-antibody complexes.
J. Exp. Med. 1959, 109, 127.
- 64 - ISRAEL H.L. and DIAMOND P.
Recurrent pulmonary infiltration and pleural effusion due to nitrofurantoin sensitivity.
New Engl. J. Med. 1962, 266, 1024-1026.
- 65 - ISRAEL K.S., BRASHER R.E., SHARMA H.M. et Coll.
Pulmonary fibrosis and nitrofurantoin.
Amer. Rev. Resp. dis. 1973, 108, 353-356.
- 66 - JACQUOT J.M.
Sels d'or : complications pulmonaires.
Nouv. Presse Med. 1976, 5, 29, 790.
- 67 - JAFFRES R.
Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par les sels d'or. Bilan chez 212 malades suivis de 2 à 20 ans.
Ouest Medical, 1972, 25, 593.
- 68 - JONES G.R. et MALONE D.N.S.
Sulphasalazine induced lung disease.
Thorax 1972, 27, 6, 713-718.
- 69 - JONES S.E., MOORE M., BLANK N. and CASTERRILINO R.A.
Hypersensitivity to procarbazine (Mutulane) manifested by fever and pleuropulmonary reaction.
Cancer 1972, 29, 498-50.
- 70 - KJELDGAARD J.M., HAHN G.W. and HAKELIVELY J.R.
Methadone induced pulmonary edema.
J.A.M.A. 1971, 218, 882-883.
- 71 - KLINGHOFFER J.F.
Loeffler's syndrome following use of vaginal cream.
Ann. Intern. Med. 1954, 40, 343-350.
- 72 - LAUREL C.B.
Antigen antibody crosses electrophoresis.
Ann. Biochem. 1965, 10, 358.

- 73 - LAWRENCE J.S.
Studies with radioactive gold.
Ann. Rheum. Dis. 1971, 20, 341.
- 74 - LOBEL H., MACHTEY I., ELDROR M.Y.
Pulmonary infiltrates with eosinophilia in an asthmatic patient treated with disodium cromoglycate.
Lancet, 1972, II, 7785, 1032.
- 75 - LOFFLER W.
Zur differential. Diagnose der lungeninfiltrierungen
Beitr. Klin. Tuberk. , 1932, 79, 338-367.
- 76 - LORICH J.J. and MOLONEY W.C.
Allergic reactions to procarbazine.
Clin. Pharmacol. Ther. 1972, 13, 573.
- 77 - LOURIA D.B., HENSLE T. and ROSE J.
The major medical complications of heroin addiction.
Ann. Intern. med., 1967, 67, 1-22.
- 78 - LOUYOT P., GRILLIAT J.P., MONNERET-VAUTRIN J., POUREL J. et PUPIL P.
Etude immunologique de l'intolérance à la chrysothérapie par le test de Shelley, le test de transformation lymphoblastique et le test d'inhibition de la migration des leucocytes.
Rev. Rhum. 1974, 1, 41.
- 79 - LOUYOT P. et POUREL J.
Propos sur l'intolérance à l'égard de la chrysothérapie. Caractères de l'hypersensibilité à l'or.
Journ. des Agreg. 1975, 8, 2, 53-61.
- 80 - LUBBERS P.
Allergische reaktion auf Furadantin.
Dtsch. Med. Wschr., 1962, 87, 2209.
- 81 - MAHON W.E., SCOTT D.J., ANSELL G., MANSOL C.L. and FRASER R.
Hypersensitivity to pituitary snuff with miliary shadowing in the lungs.
Thorax 1967, 22, 1, 13.
- 82 - MANNANOV I.S.
Sloychi Mnogootchgovoi Krizanolvoi eozinofilnoi Pneumonii (konibicheuskogo Medisinkogo Insticouta).
Klin. Med. (Mosk.) 1965, 43, 119-120.
- 83 - Mc. COMBS P.R.
Systemic ("Allergic") vasculitis.
J.A.M.A. 1965, 194, 1059-1064.

- 84 - Mc. QUEEN R.H. et DYKES P.W.
Transport of gold in the body.
Ann. Rheum. Dis. 1969, 28, 437-442.
- 85 - MIYACHI S., IWAI et col.
Interstitial pneumonia developping during chrysotherapy.
Jpn. J. Thor. Dis. 1975, 13, 653-662.
- 86 - MOLINA C.
Bronchopneumopathies par inhalation de poussières organiques d'origine végétale ou animale.
Enc. Med. Chir. 1969, 6018, P10, 1.
- 87 - MOLINA Cl., BRUN J. et BERNARD-GRIFFITHS I.
Infiltrats pulmonaires à éosinophiles et allergie à la pénicilline.
Soc. Franç. Tuber. et Mal. Resp. 1972, 923-933.
- 88 - MORANDI L., OCHSNER H., NEURENSCWANDER A.
Secondary effects in the course of treatment of tuberculosis with P.A.S. acid.
Schweiz. med. Wschr. 1951, 81, 1301.
- 89 - MULLER U., ABBUHL K., BISIG J., BAUMGARTNER H., MUHLBERGER F. et col.
Überempfindlichkeitsreaktionen der lunge auf nitrofurantoin.
Schweitz Med. Wsch. 1970, 51, 2206-2212.
- 90 - MULLER U.
Les pneumopathies allergiques médicamenteuses.
Med. et hyg. 1976, 34, 1203, 17-24.
- 91 - MULLER-BERAT C.N. et MOULIAS R.
Le test de migration des leucocytes du sang périphérique.
Presse Med. 1970, 78, 77.
- 92 - MYELER W.
Ist die golbehandlung krotz ihrer. Nebenwirkungen heute noch berechtigt.
Rheumaforsch. 1963, 22, 460-467.
- 93 - OLINER H., SCHWARTZ R., RUBIO F. and DAMESHEK W.
Interstitial pulmonary fibrosis following Busulfan therapy.
Amer. J. Med. 1961, 31, 134.
- 94 - OUCHTERLONY O.
Gel diffusion technique.
Immunological methods, 1 vol. Oxford. Blackwell, Ed.

- 95 - PAINE D.
Allergic reactions to para-amino-salicylic acid- Report of 6 cases.
Arch. intern. med. 1955, 96, 768.
- 96 - PEARSALL H.R., EWALT J., TSOI M.S., SUMIDA S. et Col.
Nitrofurantoin lung sensitivity
J. Lab. Clin. Med., 1974, 83, 728-737.
- 97 - PEPYS J.
Hypersensitivity disease of the lungs due to fungi and organic dusts.
S. Karder ed., New York, Basel 1969.
- 98 - PERRIN-FAYOLLE M., VANNETZEL J.
Pneumopathies aux sels d'or.
Nouv. Presse Med. 1977, 6, 14, 1235.
- 99 - PINERUA F.R. and HARTNELL B.J.S.
Acute pulmonary reaction to nitrofurantoin.
Thorax 1974, 29, 599-602.
- 100 - REDMOND A.P. et LEVINE B.B.
Delayed skin reactions to benzylpenicillin in man.
Int. Arch. Allergy., 1968, 21, 1940.
- 101 - REICHLIN S., LOVELES M.H. et KANE E.G.
Loeffler's syndrome following penicillin therapy.
Ann. Intern. Med. 1953, 36, 113.
- 102 - RENIER J.C., BOASSON M. et BERNAT M.
Sels d'or et polyarthrite rhumatoïde. Résultats d'une enquête rétrospective.
Arch. Med. Ouest. 1973, 5, 121.
- 103 - REPO U.K. and NIEMINEN P.
Pulmonary infiltrates with eosinophilia and urinary symptoms during disodium
chromoglycate treatment.
Scand. J. Resp. dis. 1976, 57, 1-4.
- 104 - ROBERTSON J.H.
Pneumonia and methotrexate.
Brit. Med. J. 1970, 2, 156.
- 105 - ROCKLIN R.E. and DAVID S.R.
Detection in vitro of cellular hypersensitivity to drugs.
J. Allergy clin. Imm. 1971, 48, 276-282.

- 106 - RODIN A.E., HAGGARD M.E. and TRAVIS L.B.
Lung changes and chemotherapeutic agents in childhood.
Amer. J. Dis. Child., 1970, 120, 337.
- 107 - RODMAN Th., FRAIMOV W. and MYERSON R.M.
Loeffler's syndrom : report of a case associated with administration of
nephrenesin carbamate (TOLSERAM).
Ann. Int. Med., 1958, 48, 668-674.
- 108 - ROOSENBURG J.G.
Chronische longreatic na gebruik van nitrofurantoin.
Ned. T. Geneesk 1971, 115, 370-371.
- 109 - ROSENOW E.C., DE REMEE R.A. and DINES D.E.
Chronic nitrofurantoin pulmonary reaction.
New Engl. J. Med. 1968, 279, 1258-1262.
- 110 - ROSENOW E.C.
Spectrum of drug induced pulmonary disease.
Ann (of) intern. med., 1972, 77, 977-991.
- 111 - RUIKKA I., VAISSALO T. and SAARIMAA H.
Progressive pulmonary fibrosis during nitrofurantoin therapy.
Scand. J. Resp. Dis. 1971, 52, 162-166.
- 112 - SABBAH A.
Les tests immunologiques dans l'hypersensibilité médicamenteuse.
Ouest Médical, 1976, 29, 11-12, 811-815.
- 113 - SALTZTEIN S.L. and ACKERMANN L.V.
Lymphadenopathy induced by anticonvulsivant drugs and minicking clinically
and pathologically the malignant lymphoma.
Cancer (Philad.) 1959, 12, 164.
- 114 - SAVILAHTI M.
Pulmonary complication following use of gold salts.
Ann. Med. int. fenniae. 1948, 37, 263-266.
- 115 - SCHWARTZ I.R.
Methotrexate therapy and pulmonary disease.
J.A.M.A. 1969, 210, 1924.
- 116 - SCHEIDEGGER J.J.
Une micro-méthode de l'immunoélectrophorèse.
Int. Arch. Allergy. 1955, 7, 103.

- 117 - SERRE H., SANY J., et ROSENBERG F.
Les effets secondaires de la chrysothérapie.
Ann. Med. Interne, 1976, 127, 8-9, 552-559?
- 118 - SHEFFER A.L., ROCKLIN R.E. and GOETZL E.J.
Immunologie components of hypersensitivity reactions to cromolynsodium.
New. Engl. J. Med. 1975, 293, 24, 1220-1225.
- 119 - SIBORENKOV M.I., TIOUMKIN V.S.
Sloutchai eozinofilnoi pneumonii vokintchei pri letchenii krizanolour
(Kouibicheuskogo Medisinkogo Institouata).
Ter. Arkh. 1965, 37, 110-111.
- 120 - SMITH M.D., HAYWARD A.R., BARRATT T.M., SOOTHILL J.F.
The inhibition of complement dependent lymphocyte rosette formation by the
sera of children with steroid sensitive nephrotic syndrome and other renal
disease.
Clin. Exp. Immun. 1975, 21, 2, 260-270.
- 121 - SOLLACIO P.A., RIBAUDO C.A. and GRACE W.J.
Subacute pulmonary infiltration due to nitrofurantoin
Ann. Int. Med. 1966, 65, 1284-1286.
- 121 bis - SOVIJARVI R.A., LEMOLA M., STENIUS B. et IDANPAAN-HEIKKILA J.
Nitrofurantoin-induced acute, subacute et chronic pulmonary reaction
(a report of 66 cases).
Scand. J. Resp. dis. 1977, 58, 41-50.
- 122 - SOUQUET R., BRUN J., MARTOIA R., GILLY J.
Miliaire pulmonaire éosinophilique au cours d'une chrysothérapie. Accidents
pulmonaires de type allergique dus aux sels d'or.
Rev. Franc. Allergol. 1974, 14, 85-89.
- 123 - SOSTMAN H.D., MATTAY R.A., PUTMAN C.E. and SMITH G.J.W.
Methotrexate induced pneumonitis.
Medicine, 1976, 55, 5, 371-388?
- 124 - SPEVAK-MARINKOVIC L. et STAMENKOVIC Z.
Loeffler's pulmonary infiltration caused by penicillin sensibilisation.
Med. glas. 1966, 20, 388.
- 125 - STANBERG I., WENGLE B. and FAGRELL B.
Chronic interstitial pneumonitis with fibrosis during long term treatment
with nitrofurantoin.
Acta Med. Scand. 1974, 196, 483-487.

- 126 - STEINBERG A.D.
Pulmonary edema following ingestion of hydrochlorothiazide.
J.A.M.A. 1968, 204, 825.
- 127 - SYMMERS W. St C.
Sensitivity reactions to drugs.
ROSENHEIM M.L., MOULTON R. p. 209, Oxford - Blackwell 1958.
- 128 - THOMAS P., SEATON A. and EDWARDS J.
Respiratory disease due to sulphasalazine.
Clin. Allergy 1974, 4, 41-47.
- 129 - TOSSI B.
Sensitivity of cultured human lymphocytes to nitrofurantoin
Arch. Sci. Med. 1968, 125, 471-474.
- 130 - TUCHMAN H.
Loeffler's reaction to P.A.S. acid.
Amer. Rev. tuberc. 1954, 70, 171.
- 131 - VACCAREZZA R.F., PAVLOVSKY A.
Alergia broncopulmonar por sales de oro. Sindrome de Loeffler con focas
diseminadose imagen micronodular.
Ann. Cated. de Pat. y clini. tuberc. 1945, 7, 164-175.
- 132 - VIGNON G., LLORCA G.
Le "Poumon rhumatoïde".
Bordeaux Med. 1976, 9, 7, 499.
- 133 - VILLIERS J.J., CROSBY G., CAMB M.D.
Accidents of gold treatment in rheumatoid arthritis.
Lancet 1936, 230, 1463-1466.
- 134 - WAGNER A.
Chronische interstitielle pneumonie mit lunfenfibrose durch Nitrofurantoin
Langzeiltherapie.
Med. Klin. 1971, 66, 1802-1811.
- 135 - WARRING F.C. and HOWLETT K.S.
Allergic reactions to P.A.S.
Amer. Rev. Tuberc. 1952, 63, 235-249.
- 136 - WILSON I.C., GAMBILL J.M. and SANDIFER M.G.
Loeffler's syndrome occuring during imipramine therapy.
Amer. J. Psychiatry, 1963, 11, 892-893.

137 - WINTERBAUER R.H., WILSKE K.R. and WHEELIS R.F.
Diffuse pulmonary injury associated with goit treatment.
N. Engl. J. Med. 1976, 294, 919-921.

138 - WOLFROMM R.
Techniques en allergie.
p. 87, Flammarion ed. 1972.
